

Année 1931

THÈSE

N°

257

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PRÉSENTÉE PAR

TRAN VAN DOC

Né le 15 Septembre 1898, à Phu-Lôc, Vinh-Long (Cochinchine)

LA LEUCÉMIE AIGUË
CHEZ L'ENFANT

Président : M. le Professeur LEREBoullet

PARIS

LIBRAIRIE M. LAC

ÉDITEUR

26, Rue Monsieur-le-Prince, 26, PARIS (VI^e Arr.)

1931

T H E S E
POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

Année 1931

THÈSE

N°

POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'État)

PRÉSENTÉE PAR

TRAN VAN DOC

Né le 15 Septembre 1898, à Phu-Lôc, Vinh-Long (Cochinchine)

LA LEUCÉMIE AIGUË CHEZ L'ENFANT

Président : M. le Professeur LEREBoullet

PARIS
LIBRAIRIE M. LAC
ÉDITEUR

26, Rue Monsieur-le-Prince, 26, PARIS (VI^e Arr.)

1 9 3 1

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen

I. — Professeurs

Anatomie
Anatomie médico-chirurgicale et Chirurgie expérimentale
Physiologie
Physique médicale
Chimie médicale
Bactériologie
Parasitologie et Histoire naturelle médicale
Pathologie et Thérapeutique générales
Pathologie médicale
Pathologie chirurgicale
Anatomie pathologique
Histologie
Pharmacologie et matière médicale
Hydrologie thérapeutique et climatologie
Thérapeutique
Hygiène et médecine préventive
Médecine légale
Histoire de la médecine et de la chirurgie
Pathologie expérimentale et comparée

Clinique médicale

Hygiène et clinique de la première enfance
Clinique des maladies des enfants
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques
Clinique des maladies du système nerveux
Clinique des maladies infectieuses
Clinique de la Tuberculose

Clinique chirurgicale

Clinique ophtalmologique

Clinique urologique

Clinique d'accouchements

Clinique gynécologique

Clinique chirurgicale infantile et orthopédie
Clinique thérapeutique médicale
Clinique oto-rhino-laryngologique
Clinique thérapeutique chirurgicale
Clinique propédeutique
Professeur sans chaire

M. BALTHAZARD

MM.

ROUVIERE
GREGOIRE
BINET
STROHL
DESGREZ
LEMIERRE
BRUMPT
BAUDOUIN
CLERC
LENORMANT
ROUSSY
CHAMPY
TIFFENEAU
M. VILLARET
LOEPER
TANON
BALTHAZARD
MENÉTRIÉR
RATHERY
CARNOT
BEZANÇON
ACHARD
MARCEL LABBE
LEREBoullet
NOBECOURT
H. CLAUDE
GOUGEROT
GUILLAIN
TEISSIER
Léon BERNARD
DELBET
CUNÉO
LEJARS
GOSSET
TERRIEN
LEGUEU
COUVELAIRE
BRINDEAU
JEANNIN
J.-L. FAURE
OMBREDANNE
VAQUEZ
SEBILEAU
Pierre DUVAL
SERGENT
MAUCLAIRE

II. — Agrégés en exercice

MM.

ALAJOUANINE Neurologie et Psychiatrie.
AUBERTIN ... Pathologie médicale.
BENARD ... Pathologie médicale.
BROCC ... Pathologie chirurgicale.
BRULE ... Pathologie médicale.
CADENAT ... Pathologie chirurgicale.
CATHALA ... Pathologie chirurgicale.
CHABROL ... Pathologie médicale.
CHEVALLIER. Pathologie médicale.

MM.

de GAUDARD d'ALLAINES Pathologie chirurgicale
DOGNON ... Physique.
DONZELOT ... Pathologie médicale.
ÉCALLE ... Obstétrique.
FEY ... Urologie.
GARNIER ... Pathologie expérimentale.
GASTINEL ... Bactériologie.
GATELLIER ... Pathologie chirurgicale
GIROUD ... Histologie.
HAZARD ... Pharmacologie.

MM.

HARVIER.....	Pathologie médicale.
HOVELACQUE.....	Anatomie.
HUGUENIN....	Anatomie pathologique.
HUTINEL.....	Pathologie médicale.
JOANNON.....	Hygiène.
LABBE HENRI.....	Chimie biologique.
LAROCHE.....	Parasitologie.
LEMAITRE....	Oto-rhino-laryngologie.
LEVEUF.....	Pathologie chirurgicale.
LEVY-VALENSI.....	Neuro-psychiatrie.
LIAN.....	Pathologie médicale.
MILLOT.....	Histologie.
MONDOR.....	Pathologie chirurgicale.
MOREAU.....	Pathologie médicale.
MOULONGUET.....	Pathologie chirurgicale.
MOURE.....	Pathologie chirurgicale.

MM.

MULON.....	Histologie.
OBERLING....	Anatomie pathologique.
OLIVIER.....	Anatomie.
PIEDELIEVRE.....	Médecine légale.
PORTES. . . .	Obstétrique.
QUENU.....	Pathologie chirurgicale.
RICHET.....	Physiologie.
SANNIE.....	Chimie biologique.
SEZARY.....	Dermatologie et syphiligraphie.
VALLERY-RADOT (Pasteur).....	Pathologie médicale.
VAUDESCAL..	Obstétrique.
VELTER.....	Ophthalmologie.
VERNE.....	Histologie.
VIGNES.....	Obstétrique.

III. — Agrégés rappelés à l'exercice pour le service des examens

MM.

BUSQUET.....	Pharmacologie.
GUENIOT.....	Obstétrique.
LEQUEUX.....	Obstétrique.
LEROUX.....	Anatomie pathologique.

MM.

NEVEU-LEMAIRE..	Parasitologie.
RETTIERER.....	Histologie.
ZIMMERN.....	Physique.

IV. — Agrégés chargés de cours de clinique annexe à titre permanent

MM.

ABRAMI.....	Clinique médicale.
CHIRAY.....	— —
DEBRE.....	— —
DUVOIR.....	— —
FIESSINGER.....	— —
LAIGNEL-LAVASTINE.....	— —
BASSET.....	Clinique chirurgicale.
CHEVASSU.....	— —

MM.

HEITZ-BOYER.....	— —
MATHIEU.....	— —
MOCQUOT.....	— —
PROUST.....	— —
SCHWARTZ.....	— —
LE LORIER.....	— —
LEVY-SOLAL.....	Clinique obstétricale.
METZGER.....	— —

V. — Chargés de cours

MM. MAUCLAIRE, Professeur sans chaire.	} Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY.....	
CHAILLEY-BERT.....	Stomatologie.
LEDoux-LEBARD.....	Education physique.
WEILL-HALLE.....	Radiologie clinique.
	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation

A LA MÉMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

A LA MÉMOIRE DE MON BEAU-PÈRE

A LA MÉMOIRE

DE MON JEUNE FRÈRE TRAN-VAN-BIEN

A LA MÉMOIRE DE MON FILS TRAN-VAN-NGUYEN

A MES CHERS PARENTS

Faible témoignage de ma profonde
affection.

A MA FEMME ET MES ENFANTS

MEIS ET AMICIS

A MES MAITRES
DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE DE L'INDOCHINE

Hommage de profonde reconnaissance.

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR LEREBoullet

Professeur

de Clinique et d'Hygiène de la Première Enfance

Médecin de l'Hospice des Enfants-Assistés

Qui m'a guidé à l'aube de mes études
de pédiatrie ;

Qui m'a toujours témoigné une bien-
veillante affection et m'a inspiré ce
travail.

Hommage de ma filiale reconnais-
sance et de mon respectueux attache-
ment.

A MON MAÎTRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR LÉON BERNARD

Professeur de Clinique de la Tuberculose

Membre de l'Académie de Médecine

Hommage de ma vive gratitude et de
mon indéfectible dévouement.

AU COMITE NATIONAL
DE DÉFENSE CONTRE LA TUBERCULOSE

Hommage respectueux et reconnaissant.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR NOBECOURT

Professeur de Clinique Médicale Infantile

Médecin de l'Hôpital des Enfants-Malades

Membre de l'Académie de Médecine

En hommage de profonde admiration
pour son enseignement clinique, et de
vifs remerciements pour son bienveillant
accueil.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR ACHARD

Professeur de Clinique Médicale

à la Faculté de Médecine de Paris

Membre de l'Académie de Médecine

Membre de l'Institut

Qui a bien voulu m'autoriser à tra-
vailler dans son Laboratoire à l'Hôpital
Cochin.

Hommage reconnaissant.

A MONSIEUR LE DOCTEUR G. HUC

*Chirurgien de l'Hôpital Saint-Joseph
Chef du Service d'Orthopédie des Enfants-Malades
et de l'Hôpital de Saint-Germain-en-Laye*

Qui m'a guidé de ses précieux conseils
et de ses encouragements.

Toute ma vive reconnaissance et ma
profonde affection.

A MONSIEUR LE DOCTEUR J. BRAINE

Chirurgien des Hôpitaux de Paris

Qui m'a témoigné de sa bienveillance
et de son affection, et à qui je dois mes
notions de technique chirurgicale.

Hommage de ma sincère affection et
de ma vive gratitude.

A MONSIEUR LE DOCTEUR J. GOURNAY

*Ancien Chef de Clinique à la Faculté de Médecine de Paris
Chef de Laboratoire à l'Hospice des Enfants-Assistés*

Qui m'a initié aux études de médecine
infantile et m'a aidé de sa compétence.

Respectueux hommage.

A MONSIEUR LE DOCTEUR J. CATHALA

*Professeur Agrégé de la Faculté de Médecine de Paris
Médecin des Hôpitaux*

Hommage reconnaissant.

A MES MAITRES DES HOPITAUX DE PARIS

A MES MAITRES
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

A MONSIEUR LE DOCTEUR LESNÉ

*Médecin de l'Hôpital Trousseau
Membre de l'Académie de Médecine*

Qui m'a réservé un bienveillant accueil
dans son beau service d'enfants ;

Qu'il me permette de lui adresser ici
mes sentiments de profonde admiration
et de sincère reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR TZANCK

Médecin des Hôpitaux

Qui m'a enseigné sa technique de
transfusion sanguine et m'a témoigné
beaucoup d'intérêt.

Hommage respectueux et reconnaissant.

A MONSIEUR LE DOCTEUR SMOLIZANSKI

Médecin-Directeur du Sanatorium de La Tuylle

Qui m'a appris la pratique du Pneumothorax artificiel et m'a guidé de ses conseils éclairés.

Hommage reconnaissant.

A MONSIEUR LE DOCTEUR LANGLE

*Médecin-Chef du Dispensaire de l'Office Public
d'Hygiène Sociale, à Montreuil*

Qui a été pour moi un guide sûr autant qu'un ami, et qui m'a beaucoup appris dans le domaine du Radiodiagnostic des Affections Pleuro-Pulmonaires.

En témoignage de ma vive gratitude.

A MONSIEUR LE DOCTEUR HUBER
Médecin de l'Hôpital Ambroise-Paré

A MONSIEUR LE DOCTEUR SAINT-GIRONS
Chef de Laboratoire à la Faculté

A MONSIEUR LE DOCTEUR J. DEBRAY
Ancien Chef de Clinique à la Faculté

Sincères remerciements.

A MONSIEUR LE DOCTEUR M. LELONG
Médecin des Hôpitaux

A MESSIEURS LES DOCTEURS ROUDINESCO, CHABRUN,
BRIZARD, BOHN, BENOIST
Chefs et Anciens Chefs de Clinique

A MONSIEUR LE DOCTEUR DETROIS
Chef de Laboratoire à la Faculté

A MESSIEURS BAIZE, VERAN, GARNIER, MERKLEN
Internes des Hôpitaux de Paris

A qui je dois beaucoup en médecine
infantile, et qui ne cessent de me témoi-
gner une bienveillante sympathie.

Hommage reconnaissant et Souvenirs
les plus cordiaux.

A MES CAMARADES
DE L'HOSPICE DES ENFANTS-ASSISTES

Affectueux souvenir.

INTRODUCTION

Depuis la première description française de la leucémie aiguë par GILBERT et P.-E WEIL en 1899, les cas publiés se sont multipliés et cette affection à allure impressionnante et au pronostic fatal ne passe plus pour une rareté. Si elle est relativement rare encore chez l'adulte, sa fréquence relative chez l'enfant est reconnue par tous les auteurs. Cette fréquence, l'aspect clinique et évolutif un peu particuliers, les diagnostics spéciaux que la maladie pose chez l'enfant justifient un travail qui s'occupe spécialement de la leucémie aiguë infantile. En outre la question de la cause de cette fréquence au début de la vie semble être un problème intéressant à poser qui pourra peut-être un jour aider à élucider l'étiologie et la pathogénie de cette curieuse affection. En attendant, nous nous bornons à résumer l'état actuel de la question des leucémies aiguës, en l'envisageant du point de vue de l'enfant.

Bien que divers travaux, tant en France qu'à l'étranger, aient déjà été consacrés à cette étude, il ne nous a pas semblé superflu de reprendre ce sujet. Notre Maître, M. LEREBoullet, en 1923, a publié avec M. BOULANGER-PILET, une étude complète sur la question, étude qui

nous servira de guide. Depuis, il a eu l'occasion d'observer plusieurs cas de leucémie aiguë et a vérifié chez eux la plupart des caractères qu'il avait mis en relief. Aussi, nous a-t-il encouragé à reprendre cette étude que nous aurions voulu fouiller davantage.

Il ne semble pas d'ailleurs que, depuis les descriptions classiques, il y ait quelque chose à ajouter à l'exposé clinique, à l'anatomie pathologique et à l'hématologie de la maladie. Les points importants qu'il nous a paru possible de développer sont la place nosologique de la leucémie aiguë envisagée avant tout, du point de vue pratique du diagnostic différentiel, et les formes intermédiaires entre la leucémie aiguë et le chlorome, les anémies et l'agranulocytose. Ce n'est pas à dire qu'il n'y ait pas d'autres points essentiels dans l'histoire des leucémies aiguës qui doivent être étudiés actuellement ; bien au contraire, force nous est de reconnaître que nos connaissances quant à l'étiologie et la pathogénie de cette affection sont à peu près limitées. Malheureusement notre travail ne peut apporter de nouvelles lumières sur ces problèmes de première importance ; il se bornera à un résumé aussi clair que possible des données actuellement connues.

Au cours de ce travail, nous envisagerons successivement l'historique, l'anatomie pathologique, la symptomatologie et les formes cliniques, le diagnostic, l'étiologie et la pathogénie, le pronostic et le traitement de la leucémie aiguë. Nous ne pouvons prétendre à être complet ; aussi nous n'insisterons que sur les points qui nous semblent essentiels du double point de vue de la

clinique pratique et de l'étiologie dont toute l'étendue reste à faire et qui peut-être pourra utiliser toutes les données et toutes les suggestions. Nous nous sommes efforcé de grouper, après notre exposé d'ensemble, le plus grand nombre possible d'observations de leucémie aiguë infantile, espérant permettre ainsi de retrouver dans notre travail, à défaut de discussions et d'hypothèses nouvelles, une série importante de faits cliniques pouvant servir de base à d'autres recherches.

HISTORIQUE

La médecine moderne tend de plus en plus à un regroupement des maladies au point de vue, non plus de caractères cliniques, mais de tests biologiques. Les maladies du sang constituent le groupe qui, jusqu'ici, a le plus bénéficié de cette façon de concevoir la nosologie. Tout syndrome sanguin possède ses stigmates hématologiques qui ne laissent pas de doute quant au diagnostic. En ce qui concerne les leucémies aiguës, celles-ci peuvent se définir comme des syndromes se caractérisant essentiellement par la *présence dans le sang en quantité très importante des cellules blanches indifférenciées* qui sont à l'origine de la genèse des leucocytes. Aussi, l'histoire des leucémies aiguës, si on ne la fait dater que depuis l'acquisition de cette notion, est très courte.

Le syndrome clinique de la leucémie aiguë reste confondu avec les septicémies mal déterminées jusqu'en 1889, date à laquelle EBSTEIN montre que ces syndromes s'accompagnent d'une augmentation du nombre des globules blancs. La première description clinique donnée par

cet auteur est complétée en 1895 par FROENKEL, qui décrit le leucocyte à protoplasma non granuleux. Tout d'abord, les caractéristiques de la formule hématologique ne furent pas reconnues. EHRLICH considère les leucémies aiguës comme des leucémies lymphoïdes à évolution aiguë. C'est GILBERT et P. Emile WEIL qui, dès 1899, reconnaissent à la leucémie aiguë un aspect hématologique spécial. La thèse de Boudet en 1910 fixe définitivement les caractères de la formule sanguine et donne la définition actuellement classique de la leucémie aiguë.

NANTA, en 1913, aborde le problème des relations de la leucémie aiguë avec la tuberculose. L'étude hématologique commencée par AUBERTIN, est continuée par P.-E. WEIL, SABRAZÈS ; d'autres se succédèrent, et l'on doit retenir les noms de GUINON et JOLLY, de RIST et RIBADEAU-DUMAS, de HERTZ et PAPPENHEIM, etc...

Actuellement, les cas publiés sont innombrables et nous n'insistons que sur ce qui concerne l'enfant.

Une modalité particulière de la leucémie, assez spéciale à l'enfance, le chlorome, est connue depuis plus longtemps. ARAN le décrit en 1854, WALDSTEIN, puis DOCK et WARTHEIN montrent ses rapports avec les leucémies aiguës en 1883. En 1907, BENJAMIN et SLUKA rattachent le chlorome à la leucémie aiguë.

Dès les premières observations, il était évident que la leucémie aiguë est d'une assez grande fréquence chez l'enfant. GUINON et JOLLY, BABONNEIX et L. TIXIER étudièrent la leucémie aiguë infantile ; ces derniers auteurs l'ont même trouvée chez le nourrisson, et L.-W.

SMITH en a publié un cas chez un enfant de trois semaines dont la mère avait une formule sanguine normale. En 1905, NOBÉCOURT en recueille 17 observations dont une chez le nouveau-né, 2 à un an, 6 de 3 à 5 ans, 5 de 5 à 10 ans, 3 de 10 à 14 ans. En 1910, BABONNEIX et L. TIXIER l'ont trouvée chez le nourrisson. En 1921-1922, BROUSSOLE fait une étude clinique et hématologique de cette affection. En 1923, Mlle CONDAT en a vu quelques cas. En 1923 également, MM. LEREBoullet et BOULANGER-PILET publient une observation très complète et font une étude détaillée de la leucémie aiguë. En 1924, Mlle C. WACHI, consacra une thèse à plusieurs cas recueillis dans le service de M. NOBÉCOURT. En la même année, COLARD, dans sa thèse, a relaté quelques observations inédites prises dans le service de M. LESNÉ. Et depuis, diverses observations sont publiées.

Nous aurions voulu pouvoir les grouper toutes, malheureusement elles ne peuvent être facilement résumées. Comme M. LEREBoullet y a maintes fois insisté dans son enseignement oral, après l'avoir signalée avec M. BOULANGER-PILET, il est rare qu'une observation de leucémie aiguë infantile soit isolée, on en retrouve au même moment d'autres cas observés et d'ailleurs on ne peut se faire une idée de sa fréquence par les seuls cas publiés, car beaucoup sont méconnus ou restent inédits. C'est ainsi qu'au moment où il observait sa malade en 1923, M. NOBÉCOURT en avait un autre dans son service et M. LEREBoullet a eu connaissance de 5 à 6 autres cas recueillis en ville. Plus tard, alors qu'il en

suivait un cas avec M. SAINT-GIRONS, M. HUBER en voyait un autre aux environs de Paris et plusieurs cas étaient simultanément observés. M. LEREBoulLET en suivait un second quelques semaines plus tard. Ce sont tous ces faits que nous nous efforçons de grouper ainsi.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Dans les cas relativement fréquents où, faute d'examen de sang, le diagnostic n'a pas été établi, la leucémie aiguë peut encore être reconnue à l'autopsie, tellement ses lésions sont caractéristiques, tout au moins au point de vue histologique.

Le maximum de lésions se rencontre dans les organes hémopoïétiques :

MOELLE OSSEUSE : Au milieu du tissu graisseux, la moelle osseuse présente des nodules rouges; par places, elle a subi une transformation embryonnaire. La substance amorphe est très abondante, les capillaires néoformés nombreux. Les amas sont essentiellement formés de cellules souches, la plupart au repos, un certain nombre en cariocinèse. Cette richesse en cellules souches contraste avec la pauvreté en cellules évoluées. Les myélocytes granuleux sont absents : à peine trouve-t-on quelques basophiles. En revanche, les hématies nucléées sont abondantes.

RATE : L'hypertrophie considérable de la rate est un des caractères les plus saillants de la leucémie aiguë infantile. Cette rate est de consistance molle, diffuente; de teinte violacée ou lie-de-vin. La capsule n'est pas

épaissie. A la coupe, on ne voit plus des corpuscules de Malpighi, mais simplement de la boue splénique uniforme, rougeâtre.

Au microscope, sous un faible grossissement, on constate l'absence de pulpe blanche et l'abondance de cellules souches, qui se répandent partout. Beaucoup de cellules, suffisamment évoluées, sont en cariocmèse ; parfois la rate revêt l'aspect d'un énorme follicule clos (BOUDET).

Les macrophages sont nombreux. Ils sont chargés de débris cellulaires et de pigment ferrugineux.

GANGLIONS : Les ganglions cervicaux, médiastinaux et mésentériques sont ceux qui subissent le plus le processus hypertrophique. Il n'existe pas de périadénite.

Leur structure est presque identique à celle de la rate, mais les lésions semblent souvent plus avancées ; on ne reconnaît plus ni follicules, ni cordons. La majorité des éléments ganglionnaires sont formés de cellules souches.

En somme, moelle osseuse, rate et ganglions lymphatiques présentent une double réaction embryonnaire caractérisée par la reviviscence de la cellule souche et de la cellule lympho-conjonctive.

FOIE : Le foie est toujours augmenté de volume, parfois d'une façon très marquée ; ce qui serait assez spécial à l'enfance (LEREBOULLET et BOULANGER-PILET). Cette hypertrophie se fait aux dépens des éléments conjonctifs : les espaces de Kiernan sont transformés en nodules lympho-conjonctifs du même type embryonnaire. A ces éléments caractéristiques s'associent, en proportions diverses, myélocytes, polynucléaires, hématies nucléées,

macrophages. Tout le foie participe à la réaction embryonnaire.

THYMUS : On y trouve les mêmes lymphomes embryonnaires, véritables « noyaux métastatiques ».

Ces deux organes, foie et thymus, qui ont perdu leur fonction hématopoïétique, sont susceptibles de la récupérer.

AMYGDALES ET TISSU ADÉNOÏDIEN PHARYNGÉ : Même aspect histologique que les ganglions lymphatiques.

Comme le dit BOUDET, la réaction *lympho-conjonctive* s'étend non pas à tel ou tel organe, mais à tout le système de tissus qui dérivent du feuillet mésodermique.

REINS : Ils sont souvent atteints de néphrite discrète.

CERVEAU : Il peut être le siège d'hémorragie, notamment au niveau du centre ovale.

Sur les *séreuses péritonéales et pleurales*, existent de petites suffusions sanguines (« purpura interne » de BOUDET). Des épanchements séro-fibrineux de la plèvre ont été signalés (RIVALIER et HARTMANN) ; WESZPRÉMI, GOUGET et M^{lle} de PFEFFEL ont observé un épanchement pleural hémorragique. ZIEGLER et JOCHMANN, et tout récemment, P.-E. WEIL, ISCH WALL et BERTRAND (1930), ont vu une péricardite hémorragique dans la leucémie aiguë.

Dans les *veines oblitérées*, les thrombus sont blancs et formés de leucocytes, les parois paraissent intactes.

SYMPTOMATOLOGIE

ET FORMES CLINIQUES

Le début est habituellement brusque, avec symptômes généraux d'emblée graves, comme dans une infection aiguë ; à tel point que devant la banalité de symptômes tels que fièvre, frissons, courbature, points de côté, céphalée, douleurs articulaires, le diagnostic peut errer si on ne pense pas à la leucémie aiguë.

Le symptôme initial peut être une *angine intense*, une stomatite ou une hémorragie profuse (épistaxis, stomatorragie) ; dans d'autres cas, un œdème progressif unilatéral.

Le début est parfois des plus insidieux : l'enfant pâlit, s'affaiblit d'une façon inexplicable, mais bientôt d'autres symptômes apparaissent. Les organes hémopoïétiques sont toujours touchés.

La *rate*, constamment grosse, peut atteindre des dimensions considérables ; elle peut remplir la moitié gauche de l'abdomen (L. SMITH) ou même ses deux tiers (PÉHU et CHALIER). Dans l'observation de MM. LEREBoullet et Boulanger-Pilet, la rate s'étendait jusque dans la fosse iliaque droite. Elle est dure, lisse, parfois un peu douloureuse.

Le *foie* suit l'augmentation du volume de la rate.

Chez l'adulte, à part quelques cas rares, la rate et le foie subissent une hypertrophie modérée. Chez l'enfant au contraire, la splénomégalie et l'hépatomégalie sont très marquées. Il semble donc, avec MM. LEREBoullet et Boulanger-Pilet, qu'il y aurait lieu de signaler une « véritable forme spléno-hépatomégalyque de la leucémie aiguë infantile ». C'est cette même forme qu'on observe dans le second cas observé par M. LEREBoullet et que nous publions plus loin.

La *moelle osseuse* peut manifester sa souffrance par des douleurs sourdes, épiphyso-diaphysaires, dans les os longs, dans le sternum, les côtes. Ces douleurs sont, ou spontanées, ou provoquées.

Les *ganglions lymphatiques*, constamment lésés au point de vue anatomique, sont augmentés de volume dans la grande majorité des cas, surtout les sous-maxillaires et les cervicaux. Tous les groupes ganglionnaires peuvent à leur tour être intéressés. La tuméfaction est modérée, indolente, mobile. Ces ganglions ne suppurent jamais.

LÉSIONS BUCCO-PHARYNGÉES : Ces manifestations sont pour ainsi dire constantes; toutefois — et ceci est très rare — elles peuvent faire défaut.

La langue est sèche, l'haleine fétide; surtout l'on constate une gingivo-stomatite avec fuliginosités, liséré grisâtre sphacélique, saignement des gencives qui sont tuméfiées. Dans leur sertissure dentaire s'infiltre du sang noirâtre, en partie caillé, pouvant revêtir un aspect analogue à celui de la gingivite scorbutique.

Les amygdales, souvent tuméfiées au point d'entraver mécaniquement la déglutition et la respiration, se couvrent souvent d'un exsudat diphtéroïde qui a pu amener la confusion avec l'angine diphtérique (Jeanselme et P.-Emile WEIL) : en effet, les fausses membranes s'étendent sur les piliers et peuvent s'accompagner d'extinction de voix et de cou proconsulaire.

MANIFESTATIONS HÉMORRAGIQUES : Les hémorragies sont à peu près constantes dans la leucémie aiguë ; elles impriment à l'aspect clinique de l'affection un cachet spécial. Tantôt tardives, n'apparaissant qu'à la période terminale, tantôt ce sont elles qui ouvrent la scène. Toutes sortes d'hémorragies peuvent s'observer : épistaxis, hémorragies buccales, gingivales, hématoméses, melœna, hémoptysie, hémorragie génitale.

Nous voudrions insister surtout sur la fréquence du *purpura* :

Le malade saigne et ses hémorragies ont peu de tendance à s'arrêter. Le purpura apparaît, ou spontanément, ou à l'occasion de légers traumatismes, tantôt sous forme de petites pétéchies, tantôt sous forme de larges plaques ecchymotiques. Elles peuvent se répandre sur tout le corps, mais occupent avec prédilection les membres inférieurs. Ce purpura peut parfois revêtir l'aspect d'hémogénie (AUBERTIN et Gr. BOSVIEL ; J. HUTINEL et R. MARTIN) ou de purpura fulminans de HénocH (HALLÉ et P. GARNIER).

SIGNES GÉNÉRAUX : L'état général est toujours profondément touché et dès le début. Même dans les cas où le diagnostic n'est pas nettement établi, on a l'impression

que l'enfant est atteint d'une maladie infectieuse grave.

La fièvre, d'emblée précoce, va persister pendant toute l'évolution de la maladie; elle est forte le soir, irrégulière, avec rémissions matinales.

Le pouls, toujours hypertendu, est parallèle à la température.

L'asthénie, la somnolence, s'accompagnent d'un véritable « tuphos » (GILBERT et P.-E. WEIL).

L'anémie est intense, la peau blanc mat ou jaunâtre. Dans les veines, on perçoit des souffles anémiques, au cœur des souffles extracardiaques qu'il ne faudra pas confondre avec des souffles lésionnels, les endocardites subaiguës apparaissant assez fréquemment.

La dyspnée d'origine anémique ou mécanique (gêne laryngo-pharyngée), la toux persistante par œdème trachéo-bronchique ou adénopathie médiastinale ne sont pas rares et elles peuvent, surtout s'il existe des signes de congestion pulmonaire, en imposer pour la tuberculose.

L'anorexie est totale, la soif vive, la dysphagie habituelle, la diarrhée, peu abondante en général, mais fétide. A la période terminale, il n'est pas rare que surviennent des vomissements fréquents et pénibles, que l'abdomen soit douloureux et ballonné, quelquefois avec ascite.

Les urines, de volume réduit, contiennent souvent une notable proportion d'acide urique et de bases puriques; cette augmentation du taux de l'acide urique est probablement due au processus de leucocytolyse qui se produit durant cette maladie, surtout après les séances de radiothérapie (BEAUJARD). Il existe de l'albumine qui peut s'ac-

compagner d'œdèmes. Ceux-ci apparaissent précocément, soit sous forme d'œdème généralisé, soit plus souvent sous forme de bouffissure de la face ou d'infiltration périmalléolaire.

Dans l'ensemble, ces symptômes sont ceux d'une maladie générale. Chez l'adulte, la leucémie ne se traduit que par des signes généraux plus ou moins marqués, des réactions modérées des organes hématopoïétiques. Chez l'enfant, au contraire, on a l'impression de voir évoluer une maladie infectieuse aiguë qui lèse profondément ces mêmes organes.

LOCALISATIONS DIVERSES, COMPLICATIONS : A la peau, apparaissent quelquefois des accidents qui rentrent dans le cadre des leucémides d'Audry (BOUDET) ; ces manifestations sont d'ailleurs rares dans la leucémie aiguë. Ce sont des plaques surélevées, dures, bleuâtres, douloureuses à l'effleurement ; ou bien des éruptions urticariennes, de miliaire généralisée avec prurit intense ; ou bien encore des éruptions vésiculeuses ou ecthymateuses.

On a signalé des hémiplésies avec aphasie, par hémorragie cérébrale (J. HUTINEL et R. MARTIN ; DUVOIR et PHILIPPE), des convulsions (J.-M. KNOX), des vertiges (P.-L. Marie), du délire, des pleurésies hémorragiques, des otites, des hémorragies sous-conjonctivales et surtout rétinienne (BOUDET, BROUSSOLLE, BORGESON et H. WAGENER). Ces derniers auteurs considèrent que ces hémorragies rétinienne, avec leurs plaques irrégulièrement arrondies et leur nodule blanc central sont assez typiques pour mettre sur la voie du diagnostic. GUNewardENE et G. WARD signalent des petites tumeurs sous-cutanées du

cuir chevelu, ressemblant, excepté la couleur, à des chloromes. NAGAHARA a publié un cas de xanthome compliqué de leucémie.

FORMES HÉMATOLOGIQUES : 1° Dans la *leucémie aiguë pure*, la caractéristique hématologique réside dans la *prédominance de la cellule indifférenciée*; mais suivant les cas, cette cellule se montre seule, ou bien coexiste avec les éléments de transition de la série myéloïde ou ceux de la série lymphoïde.

2° *Leucémie aiguë à prédominance myéloblastique* : Elle est caractérisée par le nombre élevé de myélocytes granuleux et d'hématies nucléées.

3° *Leucémie aiguë à prédominance lymphoblastique*. Les ganglions sont plus gros qu'ils ne le sont d'habitude, l'évolution un peu moins rapide; le sang contient une proportion élevée de lymphocytes vrais.

Les mêmes variétés s'observent dans le chlorome. Les cellules souches prédominent. Elles sont associées, suivant les cas, à des lymphocytes (chlorome lymphoïde), ou à des myélocytes (chlorome myéloïde).

4° *Leucémie à splénocytes* : Où il existe une leucopénie qui peut se maintenir durant l'évolution de la maladie, ou n'apparaître qu'au début ou à la fin.

5° *Histiocytémie aiguë* :

Nous ne nous dissimulons pas tout ce que cette classification a de trop précis et, en fait, chez l'enfant, ce qui domine, comme nous le verrons au diagnostic, c'est la prédominance hématologique des cellules indifférenciées, quelle que soit l'allure clinique.

FORMES SYMPTOMATIQUES : Suivant la prédominance des

symptômes (GILBERT et P.-Emile WEIL), il y a lieu de distinguer des :

Formes angineuses ou bucco-pharyngées ;

Formes pseudo-scorbutiques ;

Formes hémorragiques ;

Formes anémiques.

Les formes à début par pleurésie hémorragique ne sont pas exceptionnelles.

FORMES D'APRÈS L'ÉVOLUTION :

Suraiguë, durant moins de deux semaines. Le microscope décele la présence presque exclusive de la cellule embryonnaire, et c'est à peine si l'on trouve quelques myélocytes granuleux et quelques lymphocytes. Souvent on rencontre des cellules de Rieder ; leur constatation serait un signe cytologique de dégénérescence du sang (RIEUX) et témoignerait d'une certaine gravité de pronostic (ACHARD et LEBLANC).

Les cellules de Türck sont plus rarement observées.

Aiguë : entre deux semaines et trois mois.

Subaiguë : dépassant 3 mois.

ÉVOLUTION ET TERMINAISON

L'évolution aboutit toujours à la mort, mais la durée est assez difficile à préciser, étant donné parfois la latence du début. La mort survient au bout de quelques semaines ; elle dépasse rarement quatre mois, bien que COMBY ait signalé une rémission de 7 mois.

Le plus souvent, la mort se fait dans la cachexie avec œdème généralisé et oligurie ; les vomissements annoncent la fin.

Le malade peut être emporté parfois par une hémorragie viscérale ou cérébro-méningée. Les infections secondaires évoluent avec une rapidité extrême chez de tels malades. Ces septicémies terminales peuvent s'accompagner d'une amélioration apparente de la formule sanguine.

DIAGNOSTIC

Le diagnostic de la leucémie est en général facile. Il suffit d'y penser, et alors un simple examen de sang sur lame colorée, permet de faire rapidement le diagnostic, tellement la formule est caractéristique.

Nous allons envisager successivement le diagnostic clinique, le diagnostic hématologique de la leucémie aiguë.

I. — DIAGNOSTIC CLINIQUE

On ne saurait trop insister sur le polymorphisme de l'affection, sur la fréquence relative des formes frustes, sur l'inconstance des symptômes que les auteurs classiques nous présentent comme révélateurs, tels que lésions bucco-pharyngées ou hémorragies multiples.

Nous avons vu qu'il est de règle que l'affection présente une allure infectieuse, caractère encore plus net chez l'enfant que chez l'adulte, et cet aspect clinique est responsable de nombreuses erreurs de diagnostic dont beaucoup n'ont été rectifiées qu'à l'autopsie, ou même qu'à l'examen histologique des pièces, faute d'un examen de sang préalable.

L'angine initiale avec poussée thermique brusque peut

faire penser à une angine banale, ou même à une scarlatine.

Pour peu que les *douleurs osseuses* soient intenses, et mal localisées par l'enfant, on pensera à un rhumatisme articulaire aigu (HORWIT), à une ostéomyélite.

La bouffissure de la face, jointe à de l'œdème scrotal, de l'œdème des membres inférieurs, de l'hématurie avec albuminurie, peut être mise sur le compte d'une néphrite aiguë (cas de AQUINET et RIBADEAU-DUMAS).

Dans une observation de Mlle CONDAT, un *gonflement parotidien*, apparu les premiers jours, fait songer aux oreillons.

Lorsque le début est moins brusque, la *prostration marquée*, la *courbe thermique élevée*, l'idée de fièvre typhoïde vient naturellement à l'esprit (cas de STÉVENS, de VESZPRÉMI). La leucémie ressemble à une fièvre typhoïde grave, bien que la fièvre soit plus irrégulière, la bouche plus touchée, l'abattement aussi considérable avec une intelligence mieux conservée. L'erreur est d'autant plus compréhensible que la fièvre typhoïde peut s'accompagner d'anémie grave (VAQUEZ et ESMEIN) ou d'un syndrome hémorragique (ROBIN et FIESSINGER, MILHIT). Si à ces symptômes se surajoutent une *pâleur* considérable, de la *dyspnée*, de la *tachycardie*, la granulie paraît vraisemblable (Mlle CONDAT, QUENTIN et AUBERTIN, AUBERTIN et HÉBERT). La granulie s'accompagne parfois d'une déglobulisation considérable (forme anémique de la granulie) et le chiffre globulaire peut tomber aux environs de deux millions, mais la formule leucocytaire reste toujours à type de polynucléose, sauf dans un cas de RIBA-

DEAU-DUMAS et POISOT où il existait une mononucléose relative sans formes anormales.

Dans les formes à *début plus insidieux encore* avec pâleur, toux, signes de congestion pulmonaire, le diagnostic de tuberculose pulmonaire est souvent porté (Obs. de MM. LEREBoulLET et BOULANGER-PILET ; SABRAZÈS). Dans tous ces cas, c'est l'apparition d'un signe insolite tel que splénomégalie excessive, adénopathie, hémorragie, qui conduit quelquefois à l'examen du sang ; mais souvent aussi la leucémie aiguë n'est pas soupçonnée et n'est reconnue qu'à l'autopsie.

Dans la *forme bucco-pharyngée avec enduit diphtérique*, couvrant les amygdales et pouvant envahir les piliers, c'est le diagnostic d'angine diphtérique et même d'angine maligne qui est fait. En effet, la pâleur, la gravité de l'état général, la fréquence du pouls, les volumineux ganglions cervicaux, la fétidité de l'haleine, l'aspect grisâtre de la gorge, l'hépatomégalie sont des phénomènes communs aux deux maladies, et si l'on ajoute que parfois des phénomènes hémorragiques et gangréneux, voire du purpura avec irrtractilité du caillot, viennent compliquer la diphtérie, comme dans le cas de RIVET et LEVESQUE, on conviendra que parfois l'identité clinique entre les deux affections est très grande, en l'absence de splénomégalie et d'adénopathies généralisées.

De fait, dans le cas de SCHULTZE, on fit d'abord le diagnostic de diphtérie, et l'on pratiqua une injection de sérum ; il en fut de même dans le cas de JEANSELME et WEIL et dans l'observation de MÉRY et WEIL-HALLÉ.

Où des fausses membranes abondantes s'étaient développées à la suite d'une double amygdalotomie qui avait de plus provoqué une abondante hémorragie.

Donc, en pratique, dans toute angine maligne, gangréneuse et accompagnée de phénomènes hémorragiques, un examen de sang devrait être pratiqué sinon en même temps que l'examen bactériologique de l'exsudat, du moins dans les cas où cet examen aura été négatif, ce qui permettra d'éliminer le diagnostic de la diphtérie.

En présence d'*angine* ou de *stomatite ulcéreuse*, on pensera à l'angine de VINCENT qui peut prêter à confusion : en effet, la symbiose fuso-spirillaire est fréquente dans toutes les angines ulcéreuses, voire dans toutes les ulcérations buccales : celles que provoque la leucémie aiguë n'échappent nullement à cette règle, et bien souvent il arrive qu'on se contente de ce diagnostic une fois qu'il a été confirmé par l'examen bactériologique.

Les *stomatites ulcéro-membraneuses* (avec ou sans association fuso-spirillaire) et surtout *gangréneuses* ou *noma* peuvent également faire errer le diagnostic. Si l'on néglige les symptômes généraux qui doivent entraîner l'examen du sang.

Lorsque la stomatite, les hémorragies gingivales sont les premiers symptômes en date, l'hypothèse de la *maladie de Barlow* peut être soulevée (WEIL, de Lyon) ; mais dans le scorbut infantile, l'existence des manifestations juxta-articulaires, l'absence ou le peu de modifications cytologiques du sang (légère lymphocytose n'excédant guère 50 % sans formes anormales, la notion de carence alimentaire, les bons effets des aliments frais (spéciale-

ment jus de citron, d'orange, de tomate, de raisin, légumes verts), feront facilement faire le diagnostic.

Lorsque la leucémie aiguë se traduit surtout par des *hémorragies multiples*, on pensera forcément à une « maladie du sang », des examens hématologiques seront faits et permettront ainsi la différenciation.

Dans le cadre des maladies infectieuses hémorragiques, le *purpura infectieux hémorragique* est, de beaucoup, l'affection qui ressemble le plus à la leucémie aiguë ; les phénomènes hémorragiques, purpura, gingivite, épistaxis, hémorragies gastriques, intestinales, rénales, rétinienes, appartiennent aux deux maladies : la prostration, l'atteinte rapide de l'état général, la fièvre, la splénomégalie sont à peu près les mêmes dans les deux cas. Les seuls signes cliniques qui peuvent les différencier sont les suivants : dans le purpura infectieux, la pâleur est moins marquée, les hémorragies sont plus accusées au niveau de la peau qu'au niveau des muqueuses. Au point de vue cytologique : dans le purpura infectieux, on constatera une diminution modérée des hématies, une leucocytose parfois assez marquée, mais toujours à type de *polynucléose*, avec ou sans adjonction de quelques myélocytes, et hématies nucléées (purpura myéloïde de Lenoble). Un autre caractère différentiel, capital à noter, c'est l'absence de cellules embryonnaires dans le purpura infectieux. Dans quelques cas en outre, des examens de laboratoire permettront de reconnaître une infection déterminée (méningococcique, spirochétosique, par exemple).

En cas d'*hémorragie multiple ou profuse*; secondaire

en particulier à une amygdalotomie, parfois à une ablation dentaire, on a pu penser à une *hémophilie*, qui se distinguera surtout par l'absence de modifications cytologiques du sang : la coagulation *in vitro* est très retardée, la rétraction du caillot se fait avec sédimentation des hématies et coagulation plus ou moins plasmatique; le temps de saignement est normal. Le diagnostic de cette forme hémorragique n'est vraiment difficile que lorsque la scène s'ouvre par une hémorragie isolée ; l'hémorragie génitale surtout est souvent prise pour une première menstruation.

Très souvent, l'attention est attirée par une anémie creuse qui peut parfois exister sans hémorragie (Isaac et Cobliner). Cette forme anémique est à différencier d'avec les *anémies infantiles* : anémies à type chlorotique des jeunes enfants, anémies de causes diverses (digestive, rachitique, vermineuse, hérédo-syphilitique). Toutes les *anémies graves du type plastique* peuvent poser la question : entre leur syndrome hématologique et celui des leucémies, les différences sont uniquement d'ordre quantitatif. Certaines *formes d'anémies graves avec réaction embryonnaire* peuvent être de diagnostic extrêmement délicat, comme y insistait le Professeur NOBÉCOURT à propos d'un cas de « Splénomégalie avec anémie grave hypoplastique et leucocytose embryonnaire » (1). Egalemeut très voisine de la leucémie, comme son nom l'indique, est l'*anémie pseudo-leucémique infantile*

(1) P. NOBÉCOURT: Clinique médicale des enfants, Affections des organes hémolympopoïétiques et du sang (p. 129).

de VON JACKSCH-LUZET, dans laquelle existent une pâleur extrême, une splénomégalie parfois énorme et une hépatomégalie plus ou moins marquée. Ces caractères cliniques n'ont guère de valeur pour la différenciation. Les caractères hématologiques n'en ont pas beaucoup plus. Sans doute, en faveur de l'anémie, il y a davantage d'hématies nucléées avec des noyaux en pleine activité, moins de leucocytes et moins de myélocytes que dans la leucémie et inversement. Mais ces phénomènes n'ont rien de pathognomonique? Il y a des cas d'anémie où le nombre de leucocytes est très augmenté et peut être supérieur à 100.000, où la myélocytose est très importante : par exemple chez un malade de MM. D'ESPIRE et JEANNERET, on compte 36 myélocytes pour 100 leucocytes.

Mais souvent, il existe une proportion assez considérable de cellules indifférenciées, caractère qui rend malaisé le diagnostic. Aussi, ce syndrome, généralement rangé dans le groupe des anémies, est-il souvent considéré comme un état paraleucémique. *Il y a donc entre les anémies graves et les leucémies de nombreuses formes de passage.*

De ces états paraleucémiques, si difficiles à classer hématologiquement, il faut rapprocher certaines affections spléno-ganglionnaires qui se rapprochent uniquement de la leucémie par leurs signes cliniques. Il en est ainsi de la *Maladie ou plutôt Syndrome de Hodgkin* isolée du grand groupe de l' *Adénie de Trousseau*, par PALTAF et STERNBERG. Le diagnostic différentiel, plus difficile encore dans les formes localisées que dans la forme généralisée, ne peut se faire de façon certaine, une fois

la leucémie écartée par l'examen du sang, que par une *biopsie et l'examen microscopique des ganglions*. On constate, dans la trame fibreuse ganglionnaire, l'existence de cellules géantes, avec noyau plurilobé ou des noyaux multiples, souvent en mitose, caractéristiques de l'affection : ce sont les cellules de STERNBERG. Ces cellules spéciales, ressemblant aux mégacariocytes, sont mélangées à des lymphocytes, à des plasmazellen, à des polynucléaires neutrophiles et surtout à des éosinophiles, isolés ou par nids : l'ensemble donne à la préparation un aspect bigarré.

Très proche de la leucémie aiguë, également est le *chlorome* ou « cancer vert » d'Aran, affection rare en général, mais qui s'observe, avec prédilection, chez l'enfant. Il est caractérisé par la présence de petites tumeurs périostées, de pseudo-loupes, visibles sous la peau, de teinte verdâtre, de consistance plutôt molle que dure, apparaissant simultanément, surtout au niveau des os du crâne, et pouvant donner lieu non seulement à des tuméfactions localisées, mais encore à divers troubles de compression, troubles dus à des tumeurs intraorbitaires (Exophtalmie uni ou bilatérale avec œdème marqué des paupières ou *frog-face* des auteurs anglais, hémorragies palpébrales et conjonctivales, paralysies des nerfs moteurs de l'œil, amblyopie et cécité). Le chlorome s'accompagne d'hypertrophie ganglionnaire et splénique, d'anémie globulaire, d'affaiblissement, de phénomènes hémorragiques, de douleurs osseuses, de modifications sanguines analogues à celles de la leucémie. La distinction n'en pourra être faite qu'à l'appari-

tion des troubles oculaires, et celle des tumeurs osseuses. Cette affection est, en somme, une forme de passage entre les néoplasmes et les leucémies aiguës.

Le diagnostic de leucémie aiguë peut encore être discuté avec l'*agranulocytose*, affection spéciale individualisée par SCHULTZ. Elle est caractérisée cliniquement par le triade suivant : angine ulcéro-nécrotique, état infectieux grave et formule sanguine spéciale avec *leucopénie* et *disparition* presque totale des éléments granuleux. L'individualité de l'*agranulocytose*, sinon comme maladie autonome, du moins comme syndrome, est admise par tous les auteurs. Cependant, il nous semble que la distinction de l'*agranulocytose* avec la leucémie aiguë est des plus malaisées. SCHOEFER, en 1926, a montré qu'un cas de leucémie aiguë a été pris à tort pour une *agranulocytose*. On connaît la fréquence relative de leucopénie dans la leucémie aiguë. Ne s'agirait-il pas, dans quelques cas tout au moins, d'une leucémie aiguë, si l'on peut dire, « hyperleucopénique ». Plus récemment, on a décrit des formes d'*agranulocytose* qui s'écartent considérablement du type de SCHULTZ et qui tend à réaliser le polymorphisme clinique de la leucémie aiguë. AUBERTIN et R. LÉVY montrent l'intrication du syndrome hématologique de l'*agranulocytose* avec de l'anémie, avec un syndrome hémorragique, etc... REYNE d'autre part, montre que l'angine est loin d'être constante et que la maladie peut débiter par une vulvite, par des lésions de la muqueuse digestive ou même par des nécroses cutanées.

Il ne nous appartient pas de discuter ici la réalité ou non de l'*agranulocytose*. Nous ne risquons pas d'exagérer

en disant qu'on ne peut faire le diagnostic hématologique d'agranulocytose sans avoir soigneusement, et plusieurs fois, au cours de l'évolution de la maladie, vérifié l'absence de la cellule indifférenciée.

Quant au diagnostic avec les *leucémies chroniques*, il ne se pose même pas, tant le tableau clinique et la formule sanguine sont bien distincts. Dans l'immense majorité des cas, leucémie chez l'enfant signifie, pratiquement, leucémie aiguë.

Ce diagnostic de leucémie aiguë est donc « à la fois très facile et très difficile » ; ce qu'il faut avant tout, c'est *y penser*, et faire un examen du sang. Aussi celui-ci devra-t-il être pratiqué systématiquement dans tous les cas de splénomégalie et adénopathies de cause non évidente, dans tout syndrome anémique et hémorragique, et même dans toute maladie aiguë qui, chez l'enfant, n'a pas fait sa preuve.

DIAGNOSTIC HEMATOLOGIQUE

Le diagnostic de la leucémie aiguë est avant tout un diagnostic de microscope. Au lit du malade, le médecin averti peut souvent le pressentir, mais seul l'examen de sang apporte la certitude.

Comme tout autre examen de sang, l'examen de sang de leucémie aiguë comporte deux techniques cytologiques principales :

D'une part, l'établissement de la formule leucocytaire en recherchant les formes anormales au moyen de bonnes colorations panoptiques (Giemsa, biéosinates, pan-

chromes.....). BROUSSOLLE recommande la combinaison du May-Grünwald et du Giemsa, qui lui donne les meilleurs résultats ;

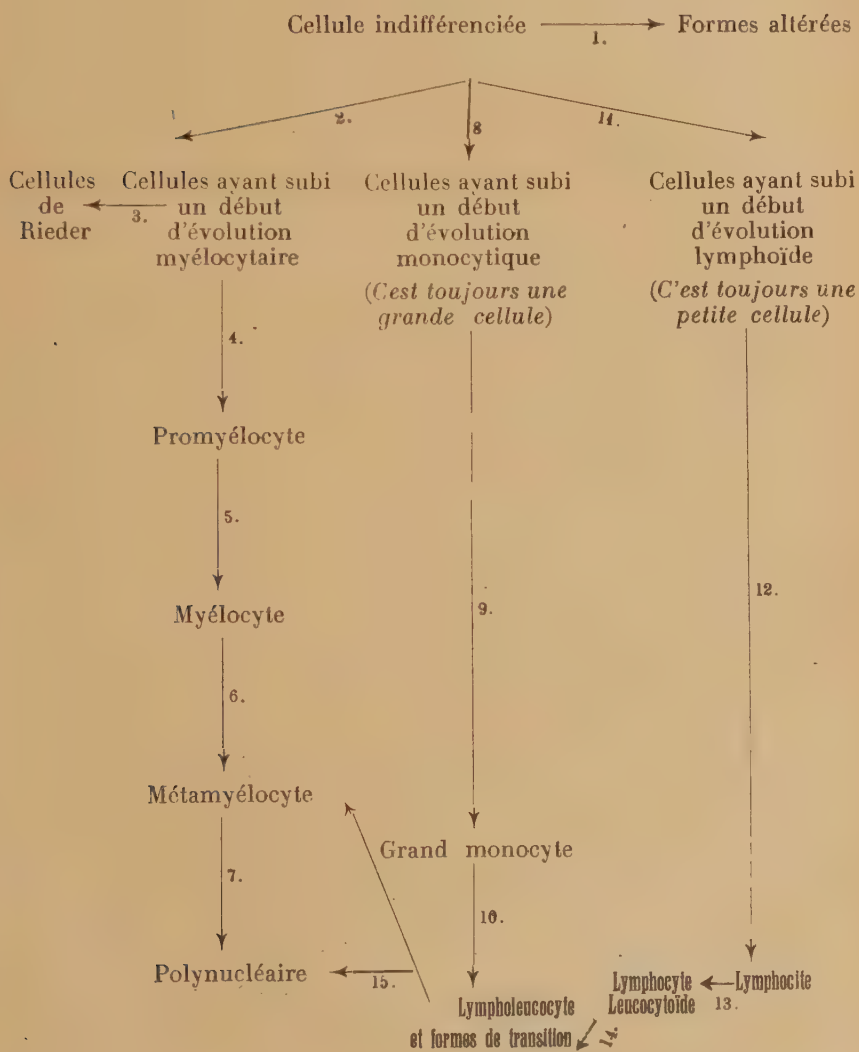
D'autre part, la numération à l'hématimètre.

Les *hématies* se montrent toujours diminuées de nombre (2 millions et au-dessous), l'évolution paraissant d'autant plus rapide que l'hypoglobulie est plus prononcée. Les *hématies* nucléées de divers types se voient presque constamment, leur chiffre est peu élevé en général, et leur pourcentage de 172 noté par RIVALIER et HARTMANN est tout à fait exceptionnel. L'anisocytose, la poikilocytose et la polychromatophilie sont fréquemment observées.

Plus importante est l'étude des *leucocytes* dont le taux est variable : le chiffre moyen souvent rencontré, est de 80.000 globules blancs par millimètre cube ; mais le taux peut être beaucoup plus élevé comme dans une observation de B. S. VEEDER où le nombre des *leucocytes* atteint 1.330.000. Bien plus intéressants sont les cas où la leucémie aiguë s'accompagne de *leucopénie*. MÉRY et WEIL-HALLÉ ont trouvé 5.000 *leucocytes*, GORDON WARD 4.700, JEANSELME et WEIL le même chiffre, GIRAUD et ZUCARELLI ont vu le nombre des globules blancs descendre jusqu'à 2.500, enfin le chiffre le plus bas, 2.000 a été vu par PANTON et TIDY. Ce fait curieux pose un problème diagnostique nouveau de la leucémie aiguë, celui de l'agranulocytose.

Les formes normales de *leucocytes* sont en proportions diverses. La constatation de formes anormales est bien plus instructive, car c'est elle qui nous permettra de

Les différentes voies et les diverses étapes de la différenciation des leucocytes



LÉGENDE

1. par karyolyse, pycnose, vacuolisation, disparition du protoplasma (peut être simple artefact).

2. par élargissement et moindre basophilie du protoplasma, tendance à la granulation: grains azur (différenciation spécifique).

3. par tendance au polymorphisme du noyau (maturation atypique).

4. par apparition de granulations d'Ehrlich en un point limité du protoplasma, qui, par places, perd sa basophilie (différenciation spécifique).

5. par répartition uniforme des granulations d'Ehrlich (différenciation spécifique).

6. par tendance au polymorphisme du noyau, qui devient réniforme, en fer à cheval (différenciation spécifique).

7. par polymorphisme du noyau, polylobé (différenciation spécifique puis vieillissement).

8. par élargissement et moindre basophilie du protoplasma, apparition possible de grains azur (différenciation spécifique).

9. par élargissement plus marqué du protoplasma; noyau ambly-chromatique sans nucléoles (différenciation spécifique).

10. par tendance au polymorphisme du noyau (simple vieillissement ontogénétique).

11. par réduction de taille, basophilie plus marquée du noyau.

12. par condensation du noyau, pachychromatique (différenciation spécifique).

13. par élargissement du protoplasma et tendance au polymorphisme du noyau (simple vieillissement).

14. transformation hypothétique du petit lymphocyte en grand et moyen mononucléaire (Jolly, Maximoff, Weidenreich).

15. transformation hypothétique du grand mononucléaire en polynucléaire (Dominici) ou en métamyélocyte (Pappenheim).

N. B. — Pour simplifier, n'ont été ici figurées ni les différentes espèces de polynucléaires dont la différenciation se fait dès le stade promyélocytaire, ni les plasmazellen dont la place reste incertaine.

poser le diagnostic de leucémie ; on trouve des myélocytes plus ou moins évolués : promyélocytes, métamyélocytes et myélocytes proprement dits, et surtout l'élément caractéristique de la leucémie aiguë, la cellule embryonnaire, mieux appelée cellule indifférenciée. C'est une cellule arrondie, mononucléée, de grande taille, mesurant en moyenne 15 à 20 μ de diamètre, parfois 25 μ , rarement moins de 10 μ . Le noyau constitue à lui seul presque tout le corps cellulaire, plus ou moins arrondi, d'une teinte rouge violacée assez claire, donc médiocrement basophile. Le noyau est formé d'une trame très délicate de chromatine, semée de nucléoles nets plus clairs encore que le noyau ; le protoplasma, toujours peu abondant, forme une mince couronne périphérique ; il est fortement basophile, sans aucune granulation d'EURLICH ou de grains azurophiles. Comme le dit BODÉT, l'aspect peut être comparé au « *négalif d'un leucocyte ordinaire* ». Par ces caractères, cet élément se distingue des grands mononucléaires avec lesquels il a été longtemps confondu. Ces éléments existent en proportion de 50 % et plus. La constatation de ces cellules à ce taux est caractéristique de la leucémie aiguë, même en l'absence d'hyperleucocytose, car l'on a décrit une forme leucopénique (P. GIRAUD et J. ZUCCARELLI).

Les auteurs n'étaient pas d'accord sur la signification de cet élément, d'où l'extrême confusion des termes. La cellule indifférenciée a reçu de ce fait de nombreuses désignations :

Cellule primordiale, cellule souche, cellule embryonnaire, cellule immature, grand lymphocyte d'EHRICH,

lymphoblaste, lymphogonie, myéloblaste, myélogonie, lymphoïdocyte de PAPPENHEIM, macrolymphocyte, myélocyte orthobasophile de DOMINICI, polyeidocyte de DARRIER, polyblaste de MAXIMOFF, etc.

Le noyau peut devenir irrégulier et plus sombre ; on lui a donné alors le nom de cellule de RIEDER.

BROUSSOLLE rappelle que les cellules indifférenciées peuvent se rencontrer en dehors de la leucémie aiguë, par exemple dans la leucémie chronique myéloïde, mais à un taux moindre, qui ne dépasse guère 5 %. Au surplus, *une leucémie chronique myéloïde peut se transformer en leucémie aiguë*, transformation hématologique aussi bien que clinique. Cette mutation a été particulièrement signalée chez des malades ayant été traités par la radiothérapie.

Les *globulins* sont diminués, souvent de façon considérable, en même temps, le caillot est irrétractile et le temps de saignement extrêmement prolongé. On observe tous les stigmates cliniques et hématologiques de l'hémogénie ou de l'hémophilo-hémogénie.

AUTRES CONSTATATIONS HÉMATOLOGIQUES : La pâleur, la fluidité du sang, la facilité avec laquelle il s'écoule par la moindre plaie, telle la simple piqûre au doigt, pourraient peut-être éveiller l'attention.

★★

Mécanisme de production de la leucémie aiguë (1).

La leucémie est la conséquence de l'existence sanguine d'une cellule de la moelle osseuse, cellule originelle dans

(1) CASTAIGNE : *Journ. Médical français*, 1922.

la lignée hémato-poïétique, cellule mère, cellule souche, « cellule primordiale », « cellule indifférenciée ».

A l'état normal, les descendantes de ces cellules souches ne quittent la moelle osseuse que parvenues au stade de leur développement où nous trouvons les globules du sang normal ; mais lorsqu'il y a perturbation médullaire fonctionnelle, comme dans la leucémie, il y a passage dans le sang des jeunes générations myéloïdes, qui normalement ne doivent pas quitter la moelle. Suivant une spirituelle comparaison, il y a passage dans le sang des « jeunes classes » des cellules sanguines. Or, moins ces cellules sont avancées en développement, plus leur présence sanguine est l'indice d'une perturbation profonde de l'organisme. Dans la leucémie myéloïde chronique, on trouve tous les stades globulaires jusqu'aux promyélocytes inclus, jusqu'à la cellule indifférenciée même dans les transformations aiguës d'une leucémie myéloïde chronique, ainsi qu'AUBERTIN et GAILLARD l'ont montré. On comprend dès lors la gravité des cas cliniques de leucémie aiguë, qui apparaît comme épuisant dans le sang les dernières réserves de la moelle osseuse, puisqu'y apparaît la cellule souche la plus élevée, « cellule A », « cellule primordiale », « cellule indifférenciée ».

★★

Pour nous résumer, nous disons qu'au point de vue pratique, l'établissement de la formule leucocytaire des leucémies aiguës n'est pas toujours chose facile. En dehors des formes relativement bien définies, comme celles que nous venons de passer en revue, il existe de

nombreux syndromes intermédiaires impossibles à classer.

Il est certain que, par le perfectionnement des techniques hématologiques, nos conceptions se modifieront encore. Pour le moment, la notion la mieux établie de la leucémie aiguë est l'existence dans le sang de la cellule indifférenciée, sous la réserve que d'ores et déjà existent des observations dans lesquelles une anémie s'accompagne d'une poussée de leucocytose à cellules embryonnaires sans que nécessairement la leucémie se constitue.

PRONOSTIC

Le pronostic est fatal, réserve faite pour les deux cas observés par J. DEBRAY avec M. LEREBoullet aux « Enfants-Assistés ».

Durée de la maladie :

4 jours (Obs. 12).

6 jours (Obs. 11).

2 semaines (Obs. 7).

26 jours (Obs. 2).

1 mois (Obs. 6 et 8).

5 à 6 semaines (Obs. 13 et 15).

2 mois (Obs. 5).

2 mois et demi environ (Obs. 4 et 10).

3 mois (Obs. 1).

3 mois, 6 jours (Obs. 3).

TRAITEMENT

La radiothérapie doit être pratiquée au début de l'affection ; une fois celle-ci constituée, elle devient inutile.

Le benzol, le radium, le thorium X, le mésothorium ont été tour à tour essayés, mais aucun n'a donné des résultats satisfaisants.

ETIOLOGIE ET PATHOGENIE

Deux théories assez opposées divisent les auteurs en deux camps en ce qui concerne l'étiologie et la pathogénie de la leucémie aiguë. Les uns, avec BARD, pensent que les leucémies sont des cancers du sang et des organes hématopoïétiques. L'idée ainsi émise rencontre des objections, même sur le terrain théorique ; il n'y a pas dans les leucémies de métatypie cellulaire, et, à aucun moment, la prolifération leucocytaire, même fixée dans un organe (rate, ganglions) ne forme des tumeurs envahissantes.

Un fait curieux et échappant jusqu'ici à toute interprétation est la leucémie aiguë observée dans le chlorome. Dans la règle, le chlorome s'accompagne toujours de modifications sanguines dans le sens de la leucémie aiguë. Cependant Lecène a montré que dans un cas de chlorome de l'extrémité supérieure de l'humérus, il n'y a eu aucune modification de la formule sanguine. Nous savons actuellement que la cellule d'origine du chlorome est un leucoblaste, une cellule indifférenciée, tout comme la cellule qui caractérise l'aspect hématologique des leucémies aiguës. Quelle est la relation entre ces deux affections ? Nous ne savons rien de précis à ce sujet ; et

il est certain que des recherches effectuées dans ce sens-là aideraient beaucoup la solution du problème pathogénique des leucémies.

En dehors de la question du chlorome, il est des auteurs qui pensent que la leucémie aiguë, comme les leucémies en général, comportent une prolifération cellulaire qui est à la fois intermédiaire à la néoplasie et à l'hyperplasie diffuse. Ce qui complique le problème, c'est le fait que les organes hématopoïétiques contiennent *normalement* des cellules jeunes, non encore différenciées et dont la prolifération pourrait en imposer pour une néoplasie maligne. Les organes dont les cellules ne sont pas dans un état de renouvellement aussi intense ne contiennent, tout au moins pratiquement, que des cellules adultes ; l'apparition, dans leur structure, de cellules non différenciées permet immédiatement d'envisager un cancer. En raison de la fabrication intense de cellules jeunes dans les tissus hématopoïétiques normaux, fabrication dont l'intensité varie en raison inverse avec l'âge du sujet, cette preuve n'a aucune valeur. Un tissu hématopoïétique peut être le siège d'une prolifération bénigne et contenir des cellules indifférenciées. Beaucoup d'auteurs rapprochent donc les leucémies des tumeurs ganglionnaires diffuses ou des myélomatoses (Sabrazès).

Le fait que la leucémie peut survenir à la suite d'un traumatisme ne prouve nullement en faveur de leur nature néoplasique. Ce qui nous offre de l'intérêt ce sont les arguments qui ont été tirés de l'action des radiations, soit dans la provocation de syndromes leucémiques, soit dans leur rétrocession tout au moins momentanée. LA-

CASSAGNE, P.-E. WEIL, MERKLEN, etc., ont publié des observations où la leucémie est survenue à la suite de l'application de corps radio-actifs. D'autre part, on sait les résultats du traitement radiothérapique dans les leucémies chroniques.

L'allure clinique de la leucémie aiguë, son évolution en quelques semaines au milieu d'un cortège de signes fébriles et hémorragiques, « sentent à plein nez l'infection », comme disaient GILBERT et P.-E. WEIL. Aussi, la majorité des auteurs modernes pense que la leucémie aiguë est une maladie infectieuse soit déterminée par des germes banaux à la faveur d'une prédisposition du système hématopoïétique, soit relevant d'une atteinte par un germe spécifique. En ce qui concerne les infections diverses qu'on a citées comme cause directe de la leucémie aiguë (syphilis, tuberculose, paludisme, scarlatine, rougeole), il n'y en a aucune qui puisse être invoquée autrement que comme cause occasionnelle. Nous n'insistons pas sur les diverses théories qui ont été sérieusement soutenues, surtout au sujet de la syphilis et de la tuberculose.

L'affection ne paraît pas contagieuse, bien qu'une unique observation d'OBRASTZOW (citée par BOUDET) plaide en faveur de la contagion possible d'homme à homme. Les recherches bactériologiques n'ont donné que des insuccès. On a bien isolé des germes dans le sang (ZIEGLER et JOCHMANN) ; dans la rate (NANTA et LOUBET), mais ce sont toujours des germes banaux, staphylocoque ou streptocoque, que l'on a tendance à considérer comme microbes de sortie. Les inoculations faites aux animaux

avec des fragments de moelle osseuse, ganglion, rate sont restées sans résultats.

Cependant, certains faits observés chez l'homme, méritent l'attention. NOBÉCOURT, GIRAUD, Charles RICHER Fils ont signalé une leucémie apparue à la suite d'une fièvre de tranchées ; dans une observation de SICARD, Roger et L. KINDBERG, le sérodiagnostic de PETTIT était positif, et le *Spirochæte ictéro-hemorragiae* fut retrouvé dans les urines et les viscères. Ces constatations sont à rapprocher des faits signalés chez l'animal. On connaît des leucémies aiguës spontanées non inoculables, et on connaît surtout la leucémie spontanée des poules (ELLERMANN). Il s'agit d'une maladie infectieuse, mortelle, inoculable, présentant dans certaines formes une formule sanguine analogue à celle de la leucémie aiguë. Malheureusement, l'agent causal n'a pu être déterminé. Par contre, il existe une spirillose des poules, due à un germe connu, le *Spirochæta gallinarum*. Cette maladie, voisine de la leucémie des poules, se manifeste par des tumeurs sarcomateuses et des lésions sanguines bien étudiées par LAUNOY et LÉVY-BRÜHL et consistant en anémie marquée, leucocytose considérable, augmentation des grands mononucléaires, apparition de quelques myélocytes. Tous ces faits sont assez suggestifs et militent en faveur de l'origine infectieuse de la leucémie aiguë.

Les deux théories néoplasique et infectieuse sont-elles aussi opposées et aussi irréconciliables qu'on pourrait le croire ? Il ne semble pas qu'il en soit ainsi. La tendance actuelle est de rapporter presque toutes les néoplasies conjonctives à une cause infectieuse. L'existence du sar-

come des poules que nous avons cité plus haut est précisément un argument important en faveur de cette conception. Le jour où nous saurons comment se forment les sarcomes, nous serons plus près de la solution du problème pathogénique de la leucémie.

En ce qui concerne l'étiologie, nous insisterons surtout sur la fréquence relative de la leucémie aiguë chez les jeunes sujets. BOUDET, dans sa thèse, note 19, 8 % des cas publiés jusqu'en 1910, de zéro à 10 ans ; 22,5 de 11 à 20 ans ; BROUSSOLLE en collige 10 observations. La leucémie peut se voir chez le nourrisson (BABONNEIX et L. TIXIER) ; il existe des observations authentiques de cas congénitaux (POLLMANN) ; et plus récemment, G. MACCIOTA a insisté sur la possibilité des cas familiaux de leucémie aiguë. Nous rapportons ce cas (Obs. de LEREBoullet et DEBRAY) qui pose cette question.

Quant au sexe, il semble que les garçons sont les plus souvent atteints.

Les faits que nous apportons à notre tour montrent assez que la leucémie aiguë infantile n'est pas une rareté. Les 8 observations inédites qu'on trouve plus loin groupées avec d'autres suffisent à établir cette fréquence.

N'insistons pas davantage sur l'étiologie et souhaitons que des techniques nouvelles et des faits personnels permettront d'élucider tous les problèmes soulevés par la leucémie aiguë.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

Leucémie aiguë chez une enfant de 11 ans 1/2

OBSERVATION INÉDITE PAR MM. LEREBoullet
ET BouLANGER-PIlet

(*Paris-Médical*, 3 nov. 1923, pp. 357-359)

Il s'agit d'une fillette de onze ans et demi, tombée malade en septembre 1922, date à laquelle elle devient triste, perd l'appétit, se sent fatiguée. En janvier 1923 apparaissent des *adénopathies* sous-angulo-maxillaires et jugulaires grossissant assez rapidement pour déformer toute la région du cou ; bientôt d'autres adénopathies se montrent dans les régions axillaires et inguinales.

L'enfant toussant et crachant légèrement, le diagnostic de tuberculose est porté, les examens de crachats sont pratiqués mais restent négatifs. Peu de temps après, *la rate augmente de volume*. Au début de février se produisent une *hémorragie génitale*, puis des *épistaxis*, abondantes, répétées, des douleurs dans les jambes ; on prend la température qui s'élève à 38°, 39°, 39°5. L'enfant entre aux Enfants-Malades le 7 mars.

Ce qui frappe tout d'abord, c'est une *pâleur* extrême de tous les téguments avec teinte jaunâtre, cireuse et décoloration des muqueuses. La face légèrement amaigrie donne une impression de grande fatigue, l'enfant s'essouffle vite.

Contrastant avec l'amaigrissement du thorax, *le ventre est gros*, mais sans circulation collatérale, sans ascite. A la palpation on

sont très facilement la *rate* considérablement hypertrophiée. Elle occupe tout l'hypochondre gauche qu'elle soulève et déforme, descend dans la fosse iliaque gauche, jusqu'à 2 centimètres du pubis et s'étend au-delà de la ligne médiane dans la fosse iliaque droite. Dans l'ensemble, la rate mesure 25 centimètres de hauteur ; elle est ferme, de consistance uniforme, indolente.

Le *foie*, non abaissé, déborde largement les fausses côtes, pour atteindre l'ombilic ; il mesure 18 centimètres de hauteur sur la ligne mammaire ; il est dur, régulier.

Toutes les régions ganglionnaires superficielles sont le siège d'*adénopathies* (ganglions sous-angulo-maxillaires, sous-maxillaires, jugulaires, occipitaux, axillaires, inguinaux) ; les ganglions, de grosseur variable mais ne dépassant pas celle d'une grosse noisette, sont bien limités, mobiles, sans périadénite.

L'enfant se plaint de *douleurs osseuses* sourdes au niveau des jambes et du sternum.

La *gorge* est rouge, les amygdales volumineuses, la langue saburrale, mais à ce moment il n'y a *ni gingivo-stomatite, ni saignement des gencives*.

Les épistaxis du début ont cessé, il n'existe *aucune hémorragie* viscérale ou cutanée.

L'examen du cœur ne révèle rien d'anormal ; la tension maxima (au *Vaquez*) est de 5. L'enfant tousse un peu, mais l'auscultation fait entendre seulement quelques frottements à la base droite ; la cuti-réaction à la tuberculine est positive ; il n'y a pas de bacille de *Koch* dans les crachats.

La température oscille, dans l'ensemble, entre 37°5 le matin et 39° le soir avec pouls à 110. Elle conservera cette allure jusqu'à la fin, avec cependant rémission légère dans les derniers jours.

L'examen des urines, pratiqué par M. *Frossard*, donne les résultats suivants :

Volume : 875 grammes.

Traces d'albumine.

	Par litre	Par 24 h.
Acide urique et bases puriques....	1 gr. 47	1 gr. 28
Urée	14 gr. 20	12 gr. 48

Acide urique seul.....	0 gr. 310	0 gr. 271
Rapport acide urique sur urée....	1/10	»

L'examen du sang (8 mars) montre une grande diminution des *hématies* à 1.976.000, avec 75 % d'hémoglobine. Les *leucocytes* atteignent 59.000; la formule leucocytaire est la suivante :

Polynucléaires neutrophiles	6 %
Lymphocytes	14 %
Moyens et grands mononucléaires.....	1 %
Comme formes anormales :	
Myélocytes neutrophiles	4 %
Hématies nucléées	1 %
Cellules indifférenciées	75 %

Ces dernières cellules, éléments caractéristiques, permettent, à ce taux, d'affirmer le diagnostic de leucémie aiguë.

Le temps de coagulation est de quinze minutes, le mode de coagulation et de rétraction du caillot est normal. Le temps de saignement est légèrement augmenté (douze minutes).

La réaction de BORDET-WASSERMANN est négative.

Le traitement radiothérapique est institué dès le diagnostic porté, mais, malgré une amélioration de la formule hématologique, on ne constate aucune rémission des symptômes. La fatigue est toujours extrême, l'anorexie absolue, la fièvre persiste tout en s'atténuant (37°5, 38°). La rate, en dépit des rayons, augmente de volume, devient douloureuse, des épistaxis réapparaissent, et un enduit pultacé se montre sur les amygdales.

Le 22 mars un examen de sang donne les résultats suivants :

Hématies : 2.860.000 avec 75 % d'hémoglobine.

Leucocytes : 14.000, dont :

Polynucléaires neutrophiles	12 %
Lymphocytes	2 %
Moyens et grands mononucléaires.....	8 %
Formes de transition.....	2 %
Myélocytes neutrophiles	2 %
Myélocytes éosinophiles	2 %
Hématies nucléées	1 %
Cellules indifférenciées	72 %

Le 30 mars l'état s'aggrave, des vomissements alimentaires apparaissent, les épistaxis deviennent de plus en plus abondantes, un enduit diphthéroïde couvre les deux amygdales, les gencives sont fuligineuses, saignent facilement, la langue est rouge et sèche.

Le 31 mars le syndrome hémorragique s'accroît, les épistaxis sont incessantes, des vomissements sanglants, du melaena se montrent. L'enfant a plusieurs syncopes dans la journée, s'affaiblit d'heure en heure et meurt dans la nuit. L'évolution aiguë, fébrile, a duré trois mois.

L'autopsie, pratiquée le 2 avril, montre une rate énorme d'un poids de 1.840 grammes, couverte de placards de périsplénite, violacée, relativement ferme. A la coupe, le parenchyme est semé d'infarctus, les corpuscules de MALPIGHI ne sont pas reconnaissables. L'examen histologique fait constater que les leucocytes inclus sont, dans l'immense majorité, du type mononucléé, sans que l'on puisse préciser davantage leurs caractères, par suite de la fixation des pièces.

On trouve de très volumineux ganglions, assez bien isolés, non adhérents aux organes voisins, au niveau du mésentère, du médiastin, surtout au hile du foie. Leur structure est complètement bouleversée : toute trace de follicule ou de cordon folliculaire a disparu et l'on ne constate plus qu'une nappe uniforme de cellules mononucléées, volumineuses, à cytoplasme franchement basophile. Les éléments du tissu réticulé sont également très modifiés, volumineux, avec noyau clair et protoplasme basophile. Il y a donc une double réaction embryonnaire portant sur les cellules lymphoïdes et sur les cellules de la charpente conjonctive.

La moelle osseuse est rouge, presque dépourvue de tissu adipeux, ce que confirme l'examen histologique.

Le foie, pâle, friable, pèse 2.020 grammes. Le microscope décèle un envahissement des espaces de KIERNAN par des cellules mononucléées ayant les caractères des cellules indifférenciées et se prolongeant sous forme de rayons à l'intérieur des lobules entre les travées de cellules hépatiques.

Le péritoine, les plèvres, le péricarde sont semés d'un piqueté hémorragique.

Au niveau du rein, dans le tissu interstitiel, surtout entre les tubes collecteurs, on trouve également une infiltration de nombreux éléments mononucléés.

Ajoutons que des hémocultures faites sur différents milieux (en particulier milieu à l'extrait globulaire de PETTIT pour la culture des spirochètes) ont été négatives.

OBSERVATION II

Leucémie aiguë chez un garçon de 3 ans

Observation recueillie dans le service de notre Maître

M. LEREBoullet

Emile D..., âgé de trois ans, est entré au Pavillon Pasteur le 6 septembre 1930, pour manifestations hémorragiques cutanées.

Né à terme avec 2 kilogr. ; nourri au sein. Première dent à 6 mois. A marché à 15 mois.

Mère asthmatique ; trois autres enfants bien portants. Quatre fausses couches avant la naissance de ces enfants. La réaction de BORDET-WASSERMANN aurait été négative. Père bien portant.

Depuis le mois d'avril, après l'atteinte des oreillons, le malade n'a pas repris son poids normal. Sa santé est restée délicate. Teint jaune, perte d'appétit, surtout apparition d'épistaxis : quelques gouttes tous les jours ou tous les deux jours.

Le 17 août, brusquement l'enfant est tombé malade : extrêmement pâle, fièvre élevée à 40°, anorexie. Puis apparaissent des plaques noires sur les membres, sur le dos et sur l'abdomen ; plaques semblables à la tempe gauche et à la région sous-maxillaire du même côté. En même temps, *piqueté rouge* sur tout le corps. Toux. Selles normales. Urines troubles mais non colorées.

Depuis cette période, état lentement amélioré. Disparition des plaques ecchymotiques et du piqueté rouge. Les hémorragies ont cessé après un traitement au chlorure de calcium et à l'hémostyl. La température a baissé progressivement. L'appétit est revenu.

Il y a deux jours, réapparition de ce piqueté rouge hémorragi-

que. L'enfant tette mal. Douleurs au niveau des jambes ; parfois à caractère nocturne. Station debout douloureuse et gênée.

Examen à l'entrée. : Température irrégulière, entre 37°5 et 38°5.

Pâleur cireuse des téguments et des conjonctives. Taches purpuriques disséminées sur tout le corps, avec plaques ecchymotiques.

Poumons normaux. Rate dure, volumineuse ; pôle inférieur nettement perceptible, débordant de trois travers de doigt les fausses côtes.

Foie légèrement hypertrophié. Cœur : très léger souffle systolique à la base. Urine : pas d'albumine, pas de sang.

Ganglions inguinaux petits, durs, roulant sous le doigt.

Pas de sang dans les selles.

L'examen du sang pratiqué le 7 donne les résultats suivants :

Globules rouges	1.110.000
Globules blancs	40.000
Hémoglobine	30 % (T.)
Valeur globulaire	1
Myélocytes	2,3 %
Hématies nucléées	3,3 %
Cellules indifférenciées	84 %

Très peu de plaquettes.

Le 10 septembre : Plusieurs vomissements noirâtres. Aggravation progressive.

Mort le 13 septembre.

Autopsie : Tous les organes sont d'une pâleur cireuse, en particulier les poumons où il existe une légère congestion hypostatique des bases. Pas de foyers de bronchopneumonie. Pas d'épanchement pleural.

Cœur : Péricarde normal : pas de sérosité intrapéricardique. Péricarde viscéral semé de taches et de nappes hémorragiques, surtout au niveau des oreillettes et du sillon interventriculaire antérieur.

Reins : piqueté purpurique sur toute leur surface extérieure ; ils pèsent chacun 50 grs. Parenchyme très pâle, quelques points hémorragiques.

Rate : 70 grs. ; de teinte cyanotique. Aucune lésion macroscopique.

Foie : 970 grs. ; pâle ; pas de lésions visibles à l'œil nu.

Surrénates : pâles ; pas de lésions évidentes.

Nombreux ganglions mésentériques un peu augmentés de volume, et de teinte cyanotique.

OBSERVATION III

Leucémie aiguë, Staphylococcie antérieure

Observation inédite par MM. P. LEREBoullet et Fr. SAINT-GIRONS

P... Girard, 4 ans, a eu une petite enfance normale. Rachitisme léger à 18 mois. Tempérament nerveux qui a nécessité à plusieurs reprises du gardénal. Il n'y a pas d'anomalie notable dans ses antécédents familiaux. Le père et la mère sont atteints de psoriasis. Un frère plus jeune de deux ans est mort peu après la naissance. Deux frères jumeaux âgés de 16 mois sont bien portants ; l'un d'eux a présenté cependant des hématémèses et du méléna qui ont fait penser à une ulcération gastrique.

Depuis la fin d'août 1927, l'état général de l'enfant est devenu moins bon, avec des alternatives de diarrhée et de constipation, alors qu'il séjournait à Barbizon. Au début d'octobre, à son retour à Paris, apparaissent fièvre et diarrhée, en deux épisodes successifs. A la fin d'octobre, plusieurs furoncles se manifestent, qui avortent d'abord, puis évolueront au niveau des fesses, des lèvres, des joues ; il n'existe aucun phénomène pulmonaire ni digestif, et un traitement approprié (opsolysine, physiosthénine, levure) amène une amélioration rapide.

Sur ces entrefaites, dans la nuit du 7 au 8 novembre, surviennent à la suite d'une indigestion, une série de *convulsions* d'allure sévère, sans fièvre, intenses, subintrantes, se prolongeant près d'une heure. L'amélioration est rapide après bains, gardénal et borosodine.

Le 20 décembre, l'enfant part guéri pour Saint-Gervais.

Le 28, la maladie débute par une angine avec fétidité de l'haleine, adénopathie sous-maxillaire bilatérale et bronchite avec fièvre irrégulière. L'enfant revient à Paris le 19 janvier 1928.

Quand nous le voyons, dès ce moment, nous sommes frappés par sa *pâleur*, une volumineuse *adénopathie* cervicale, sous-maxillaire et une adénopathie légère axillaire et inguinale. La *rate*, très augmentée de volume, atteint presque le niveau de l'ombilic. Le *foie* déborde de trois travers de doigt le rebord costal. L'examen du sang donne les résultats suivants :

Hématies	3.350.000
Leucocytes	99.000
Polynucléaires neutrophiles	7 %
Lymphocytes	3 %
Cellules indifférenciées	90 %
Anisocytose. Poikilocytose.	

Nous prescrivons des injections de Mésothorium B. La famille, à qui nous n'avons pas caché la sévérité du pronostic, nous demande d'essayer une spécialité qu'on lui a vantée comme active dans les cas les plus désespérés et qui est composée d'hypochlorites, de chlorure de calcium, de chlorure de sodium, de lessive de soude et de phénol trichloré.

La rate diminue un peu, puis reste stationnaire à partir du 28 janvier. Le 25 est apparu un petit furoncle de la lèvre supérieure, qui avorte, puis de la joue droite avec œdème marqué, enfin de la joue gauche.

Pendant tout ce temps la température a varié de 38°5 à 39°. A partir du 30 janvier, elle monte à 40° et davantage. L'anorexie est presque absolue, et l'amaigrissement marqué, quoique masqué par de l'œdème au niveau de la face. La rate et le foie diminuent, puis les ganglions. Le 5 février, la température est de 41°1 dans l'après-midi, et l'enfant succombe à 2 heures du matin.

OBSERVATION IV

Leucémie aiguë survenue peu après une rougeole

Observation inédite (enfant vue en ville par M. LEREBoullet)

Nicole D..., 7 ans, arrive à Paris en juin 1929. Elle est adressée de Clermont-Ferrand où elle a été soignée par le Professeur CASTAIGNE.

Elle semble avoir été bien portante jusqu'à une rougeole survenue le 18 décembre 1928. Un mois après celle-ci, crise qualifiée d'appendicite, puis crises douloureuses de plus en plus fréquentes. Ce syndrome se complète par de la pâleur quatre semaines avant l'arrivée à Paris. La fièvre est constatée une semaine plus tard et l'examen du Professeur CASTAIGNE lui permet de constater un gros foie et une grosse rate et de porter le diagnostic de leucémie.

A Paris, le 20 juin 1929, l'enfant est très pâle, très maigre. L'état général est profondément touché. On constate des ganglions cervicaux inguinaux, assez petits ; ceux de l'aisselle sont plus volumineux.

L'examen de l'abdomen révèle un *très gros foie* qui déborde de 8 cm. le rebord costal. La *rate est énorme*, mesurant 17 cm. dans son grand axe. Le foie et la rate arrivent à presque se toucher : la distance qui les sépare est réduite à 3 cm. Le tour de l'abdomen est de 54 cm.

La température est irrégulière, oscillant entre 40°1 et 38°3.

Urines abondantes (1.100 centimètres cubes par 24 heures), troubles, de réaction acide, avec traces d'albumine. Une analyse complète montre que la quantité d'acide urique n'est pas augmentée. L'urée est à 14 gr. 08 par 24 heures. Il n'y a que des traces d'albumine. Le dépôt abondant révèle la présence de débris épithéliaux, de très rares leucocytes, des traces de mucus, des amas d'urate de soude et d'urate d'ammoniaque, quelques cristaux d'acide urique parfois agglomérés.

L'examen du sang, fait à plusieurs reprises, vérifie le diagnostic de leucémie aiguë.

Le 20 juin, il y a :

Globules rouges	3.500.000
Globules blancs	16.000
Hémoglobine (au GOWERS).....	85 %
Valeur globulaire	1,20

La numération des diverses variétés de leucocytes donne :

Polynucléaires neutrophiles	7 %
Polynucléaires éosinophiles	0,3 %
Myélocytes	0,6 %
Lymphocytes	20 %
Moyens monos	22 %
Cellules primordiales	48 %
Monocytes	1,3 %
Cellules de Tärck.....	0,3 %

Deuxième examen de sang, le 28 juin, après une séance de Rayons X, donne :

Globules rouges	4.000.000
Globules blancs	9.500

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles	14 %
Myélocytes	1 %
Grands mononucléaires	6 %
Moyens mononucléaires	3 %
Lymphocytes	20 %
Cellules primordiales	56 %

Une nématie nucléée.

Anisocytose ; pas de polychromatophilie.

Après trois séances de radiothérapie au cours desquelles la fièvre s'atténue, oscillant autour de 38°, et la splénomégalie semble diminuer légèrement, l'enfant quitte Paris et regagne l'Anvergne pour y continuer le traitement radiothérapique très modéré qui a été amorcé.

Mais peu après son arrivée, la fièvre reprend, l'aggravation

est dès lors continue et la mort survient quelques semaines plus tard.

OBSERVATION V

(MM. LEREBoullet et J. DEBRAY)

H... Liliane, âgée de 3 ans et demi, est entrée à l'Hospice des Enfants Assistés le 23 juin 1928 pour fièvre et adénopathies multiples.

Deuxième enfant, née 20 jours avant terme, avec un poids de 4 kgs. Nourrie au lait Nestlé.

Parents bien portants ; deux autres enfants bien portants.

En fin d'avril 1928, coqueluche ayant débuté par une laryngite à caractères diphtériques avec toux rauque, voix éteinte. Adénopathie cervicale très marquée. Gorge : pas de fausses membranes perceptibles. On a fait du sérum antidiphtérique ; la laryngite a rapidement disparu, laissant évoluer la coqueluche.

Depuis le 10 juin, reprise de la fièvre et apparition de ganglions axillaires et inguinaux.

Le 23 juin, on nous amène l'enfant pour les signes indiqués avec hémorragies gingivales.

Examen le jour même de son entrée :

Gros paquets de ganglions cervicaux des deux côtés ; volumineuse adénopathie axillaire, sus-épitrochléenne. Taches purpuriques cutanées surtout confluentes aux points d'application de ventouses. Purpura sur la muqueuse buccale. Hémorragies gingivales. Amygdales énormes et grosse pharyngite. Rate hypertrophiée, débordant de deux travers de doigt les fausses côtes. Toux ; submatité de la base gauche. Pas de signes d'auscultation. Une épistaxis au cours de l'examen.

L'examen de sang pratiqué le 25 juin 1928 donne les résultats suivants :

Hémoglobine	45 %
Globules rouges	1.610.000
Globules blancs	42.000

T. V. D. 5

Lymphocytes	42 %
Moyens monos	43 %
Grands monos	12 %
Polyneutro	3 %
Polybaso	0 %
Polyéosino	0 %

Présence de myéloblastes ; pas de formes anormales parmi les hématies.

Aggravation rapide de l'état général.

Sortie le 27 juin.

Décès le lendemain.

OBSERVATION V *bis*

En novembre 1928, on fait un examen de sang aux deux enfants Pierre et Gaston, uniquement pour tranquilliser la mère, bien qu'on n'ait constaté aucun signe clinique.

Pour H... Pierre (7 ans) :

Hémoglobine	85 %
Globules rouges	4.630.000
Globules blancs	34.600
Valeur globulaire	0,82 %
Lymphocytes	66 %
Moyens monos	12 %
Grands monos	3 %
Polyneutros	17 %
Polybasos	1 %
Polyéosinos	0 %
Formes de transition.....	1 %
Hématies nucléées	1 %

Il a été possible de reconnaître dans cette préparation un certain nombre de cellules ayant le caractère de cellules souches, vérifié par M. AUBERTIN.

(Le 19 décembre 1928, le BORDET-WASSERMANN et le HECHT pratiqués à la mère sont légèrement positifs).

Traitement radiothérapique, et le 4 janvier 1929, nouvel examen de sang qui donne :

Hémoglobine	90 %
Globules rouges	3.616.000
Globules blancs	7.400
Valeur globulaire	1,1 %
Lymphocytes	37 %
Moyens monos	5 %
Grands monos	4 %
Polynéutros	48 %
Polyéosinos	20 %
Formes de transition.....	20 %

Présence de quelques myélocytes.

Globules rouges normaux.

Pour H... Gaston (21 mois) :

Né à terme, pesant 4 kilos ; ne marche pas.

Examen clinique du 29 novembre 1928 :

Rachitisme léger. Ventre un peu flasque. Lésions de grattage de prurigo probable. 18 dents. Présence de petits filets de sang dans les selles qui sont noires.

Examen de sang du 30 novembre :

Hémoglobine	85 %
Globules rouges	4.750.000
Globules blancs	21.000
Valeur globulaire	0,81 %
Lymphocytes	70 %
Moyens monos	8 %
Grands monos	2 %
Polynéutros	17 %
Polyéosinos	2 %
Formes de transition.....	1 %

Avec présence également de *cellules souches*.

Radiothérapie en décembre 1928, et examen du 4 janvier 1929 :

Hémoglobine	80 %
Globules rouges	4.090.000

Globules blancs	8.000
Valeur globulaire	0,90 %
Lymphocytes	33 %
Moyens monos	13 %
Grands monos	5 %
Polyneutros	47 %
Polyéosinos	2 %

Retour à la normale très rapide de la formule sanguine qui, ultérieurement, a été vérifiée plusieurs fois par M. AUBERTIN, sans qu'on ait constaté de reprises.

A l'heure actuelle, ces deux enfants se portent bien.

OBSERVATION VI

Observation sommaire transmise par M. HUBER

G... P..., âgé de 5 ans et demi, est venu consulter le 4 février 1928, pour grande pâleur, anorexie et saignement de nez récent et abondant, état qui se prolonge une demi-heure.

Température : 36°7 à 37°.

Pouls : rapide.

Ballonnement du ventre.

Antécédents récents : fièvre légère (grippe ?) un jour, en janvier 1928, un mois avant ; il était jusque-là bien portant.

Né à terme. Grand, mince, sans passé pathologique notable.

Examen : anémie extrême. Pas de purpura, mais quelques ecchymoses relevant de choc récent. *Très grosse rate* débordant de 12 cm. les fausses côtes. *Foie* paraissant hypertrophié, difficile à apprécier en raison du météorisme. Poumons normaux. Souffle systolique à la pointe du cœur. Gorge normale. Pas d'adénopathie appréciable. Urines : non glycosuriques ; très léger louche à la chaleur et à l'acide acétique. Tension : 11 x 5 au VAQUEZ.

Premier examen de sang fait par le laboratoire BRUNEAU :

Temps de coagulation.....	22 minutes
Temps de saignement.....	18 minutes
Leucocytes	35.000
Hématies	2.100.000
Hémoglobine	50 %
Valeur globulaire	1,10 %
Pas de formes parasitaires.	
Présence d'hématies nucléées (Normoblastes).	
Poikilocytose, anisochromie, anisocytose.	

Pourcentage :

Polynucléaires éosinophiles	5 %
Polynucléaires neutrophiles	11 %
Polynucléaires basophiles	1 %
Grands monos	6 %
Moyens et petits.....	77 %

L'examen du sang refait ultérieurement a permis de vérifier qu'il s'agissait pour ces formes à mononucléaires d'éléments caractéristiques de leucémie aiguë. En outre, pas de myélocytes ; quelques métamyélocytes.

L'enfant a été ultérieurement traité par la radiothérapie splénique à très petites doses. Ces petites doses avaient momentanément modifié la formule sanguine et de plus, avaient un effet remarquable sur le volume de la rate qui diminue du simple au double, après une seule séance. Cette rétrocession de la rate est suivie bientôt de reprise de volume. Malgré ces alternatives, l'anémie a progressé, s'accompagnant de troubles nerveux. La mort est survenue dans un délai assez rapide qui n'a pas dépassé un mois.

OBSERVATION VII

Leucémie aiguë chez une fillette de 8 ans et demi

Observation recueillie dans le service de M. NOBÉCOURT

Paulette A., 8 ans et demi, entrée à la salle Maria Richard
le 10 février 1931.

L'affection qui l'amène a débuté dans les premiers jours de février par un état grippal avec fatigue intense, légère température à 37°8, puis *purpura* sur les membres. Traitée en ville avec du sérum antiméningococcique, de la *septicémine* et du chlorure de calcium.

Examen du 11 février : Enfant abattue, mais répondant bien aux questions. Visage très pâle, muqueuses des lèvres et conjonctives très décolorées. Membres semés de *grosses taches ecchymotiques*, nombreuses, violacées. Sur l'abdomen : *taches purpuriques* petites, arrondies, disséminées, signe du lacet positif. Œdèmes mous aux pieds. Abdomen très tendu, météorisé. Cependant on peut y palper une *très grosse rate* descendant jusque dans la fosse iliaque gauche, et dont les diamètres démesurés, par rapport à la ligne axillaire moyenne, sont de : 14 cm. verticalement, 17 cm. dans le sens horizontal. La rate est ferme. *Foie* très augmenté de volume, ferme, mesurant 13 cm. sur la ligne verticale mammaire. Dans les aines, au cou : petits ganglions durs, indolents, sans périadénite, surtout développés dans la région carotidienne droite.

Poumons : bases mates ; matité remontant en arrière jusqu'à mi-hauteur du champ pulmonaire. A gauche : souffle inspiratoire assez aigre ; épanchements probables dans les deux plèvres. Dyspnée à type de polypnée : 56 respirations par minute.

Cœur : pas de souffles, pas de bruits surajoutés. Pouls : 120. T. A. 7-11 au VAQUEZ.

Appareil digestif : langue sèche, pas d'angine, pas de stomatite ; constipation.

Examen du 12 février : Face, membres : coloration livide. Vastes ecchymoses apparues aux endroits des piqûres intramusculaires et intraveineuses. Œdèmes accentués aux pieds et aux mains. Toute ingestion de liquide est aussitôt suivie de vomissements faciles, sans effort, couleur marc de café semblant témoigner d'une gastrorragie.

Matité pulmonaire accrue. T. A. invariable.

Temps de saignement : 6 minutes et demie. Temps de coagulation : 10 minutes.

Dans le sang on trouve :

Globules rouges	1.344.000
Globules blancs	64.500
Hémoglobine	30 %
Valeur globulaire	1
Cellules primordiales	90 %

Rares myélocytes.

Lymphocytes normaux très rares.

Quelques hématies nucléées.

Hémoculture négative. Il a été inoculé un emc. de sang à un cobaye.

Conclusion du laboratoire : Leucémie aiguë à cellules initiales (tendance myéloïde).

Mort le 12 février.

OBSERVATION VIII

Sur un cas de leucémie aiguë atypique dans ses caractères cliniques et son évolution : leucémie et tuberculose

Par M. QUENTIN (présenté à la Soc. Méd. des Hôpitaux, séance du 18 janvier 1924, par M. AUBERTIN)

Eugène A..., 16 ans, présente des antécédents familiaux et personnels intéressants : sa mère est morte de méningite tuberculeuse à 35 ans après avoir présenté à différentes reprises des accidents tuberculeux de différents viscères (néphrite suspecte, pleurite, etc...).

Fille d'un éthylique avéré, son frère est lui-même atteint d'une ostéoarthrite tuberculeuse du pied avec poumons suspects. Le frère de ce jeune malade, âgé de dix ans, tousse fréquemment et maigrit l'hiver, il a présenté un abcès froid costal. La maison où habite la famille est bien connue dans le quartier pour un nid à tuberculose. Le prédécesseur de son père y est décédé de tuberculose pulmonaire.

Notre malade, dont le père est bien portant, présenta souvent, l'hiver, des ganglions scrofuleux du cou qui disparaissaient avec la belle saison ; il était d'un tempérament assez délicat, d'un appétit capricieux présentant parfois des signes d'amaigrissement avec anorexie et asthénie passagères. Depuis l'âge de 14 ans, il aidait son père dans son métier de coiffeur sans donner de signes de défaillance, jusqu'à la Toussaint dernière. Ce jour-là, au cours d'une promenade, il se plaignit d'une fatigue anormale ; les jours suivants, il accomplit sa besogne avec peine, mais ne consulta le 8 novembre que parce que la veille il avait eu de la difficulté à boutonner son col.

L'examen superficiel du malade appela immédiatement l'attention sur des masses ganglionnaires cervicales énormes des deux côtés, une voix nasonnée par suite d'une hypertrophie considérable des amygdales.

Une palpation rapide dénotant une rate énorme orienta aussitôt ce diagnostic vers la leucémie. Mais l'absence de fièvre, l'enchevêtrement des autres symptômes cliniques ne permettaient pas de faire un diagnostic plus précis. Seul l'examen d'un frottis, fait extemporanément, révéla la présence de cellules mononucléées à noyau volumineux d'une teinte rouge violacée, à nucléoles très visibles, à protoplasma bleu peu abondant en croissant sans granulations et affirma le diagnostic de leucémie aiguë.

Examen clinique : *Rate* considérablement hypertrophiée, dépassant l'ombilic en bas et le débordant nettement à droite. Elle est lisse, on sent les échancrures de son bord inférieur ; sa palpation est indolore.

Toutes les *chaînes ganglionnaires* sont volumineuses. Au cou une torsade élastique est réunie aux ganglions du creux sus-claviculaire ; ceux des aisselles forment une masse de la grosseur du poing et débordant la cavité axillaire en avant. Bien que moins développés, les ganglions inguinaux sont très apparents, et les ganglions mésentériques palpables. Le foie déborde les fausses côtes.

Les os ne sont douloureux ni spontanément, ni à la pression.

A part une *hypertrophie amygdalienne* considérable, aucun

symptôme bucco-pharyngé. La déglutition est difficile par l'action mécanique apportée par les amygdales qui obstruent presque complètement l'isthme du gosier et ne permettant l'ingestion que des liquides. Elles sont rouges mais non ulcérées, lisses et tranchent nettement sur la pâleur de la cavité buccale.

Aucune hémorragie n'est signalée et ne le sera au cours de l'affection. Pouls à 90. Souffle anémique des vaisseaux du cou.

La respiration est un peu rapide : 20 à la minute. Ni toux, ni douleur thoracique, ni aucun signe stéthoscopique pulmonaire, l'anorexie est le seul symptôme digestif à enregistrer. L'asthénie est considérable associée à une certaine irritabilité. Le sommeil est plus difficile et agité. L'urine est peu abondante et présente un important dépôt rouge brique d'acide urique.

Pas de fièvre : 37°2 à 16 heures.

Examen hématologique :

L'examen du sang est pathognomonique. Au premier coup d'œil : leucocytose considérable, présence de *cellules primordiales* indifférenciées très nombreuses. L'analyse est pratiquée le lendemain, 9 novembre 1923.

Coagulation rapide en 5 minutes.

Temps de saignement normal.

Globules rouges : 2.150.000.

Normoblastes pour 200 globules blancs : 1.

Normoblastes polychromatophiles pour 500 globules blancs : 1.

Anisocytose très marquée.

Poikilocytose banale.

Globules blancs : 400.000.

Formule leucocytaire :

Cellules primordiales basophiles.....	98 %
Mononucléaires à protoplasme clair.....	0 %
Lymphocyte vrai	0,5 %
Polyneutros	1 %
Polyneutros éosinos	0 %
Myélocytes	0,5 %

Un traitement interne à base d'arsenic est ordonné, complété par des irradiations de la rate.

L'état reste stationnaire du 9 au 28 novembre.

Le malade se promène plusieurs heures par jour sans fièvre apparente.

Brusquement le 28, rappelé auprès du malade, celui-ci présente un état grave qui s'est constitué en quelques heures aux dires de son entourage. Pris d'un frisson, il s'est alité dans l'après-midi, température : $38^{\circ}4$; respiration rapide : 30 à la minute ; pouls à 130.

Le malade est inquiet mais ne présente aucun signe clinique différent de ceux qui furent notés au précédent examen. Pas d'œdème. Pas de signes pulmonaires. Ventre souple. Soif vive. Urine très rare. Ganglions aussi volumineux. La rate paraît avoir encore augmenté de volume.

Le lendemain matin 29 novembre, température : $39^{\circ}8$.

La nuit a été mauvaise. Dyspnée intense. Agitation sans délire.

Le soir, température : $39^{\circ}5$, calme relatif, respiration toujours haletante, sans toux, urine rare, constipation complète.

Le 30 au matin, $39^{\circ}9$; le soir, $38^{\circ}8$. Pouls à 150. Respiration très rapide, ventre légèrement ballonné, pas d'amygdalite, pas d'hémorragie, signes d'infection générale intense sans localisations.

Examen hématologique :

Globules rouges : 1.840.000.

Normoblastes pour 100 globules blancs : 1.

Coagulation rapide en 5 minutes. Le saignement au lobule de l'oreille s'arrête en quelques minutes.

Globules blancs : 800.000.

La formule leucocytaire est sensiblement la même que le 9 novembre. Très nombreux noyaux de cellules primordiales en état de caryolyse. Le malade meurt le 1^{er} décembre au matin. L'autopsie n'a pas été pratiquée.

Cette leucémie aiguë a donc évolué en 3 ou 4 semaines, durée évolutive fréquemment observée. Mais elle a manifesté les *caractères atypiques* suivants :

Augmentation de volume considérable d'emblée de tous les organes hématopoïétiques ; absence complète d'hémorragies, de lésions de stomatite ou d'angine ; absence de fièvre jusqu'aux trois

derniers jours, cette dernière prenant nettement le type inverse. La *fièvre élevée à type inverse*, la dyspnée intense sans signes pulmonaires, l'aspect clinique du malade rappelant le tableau de la granulie à sa phase ultime, jointe aux antécédents familiaux et personnels du malade, apportent une certaine présomption en faveur d'une relation entre ce cas de leucémie aiguë et la tuberculose.

OBSERVATIONS IX et X

Deux cas de leucémie aiguë chez l'enfant

Par MM. LESNE, Robert CLÉMENT et H. BARUK

(Soc. de Pédiatrie de Paris, 17 juin 1924)

Une fillette de deux ans et demi nous fut amenée parce qu'elle saignait du nez. Née à terme ; élevée au sein, elle a marché à 13 mois et ses parents, qui paraissent bien portants, ne nous signalent aucune maladie antérieure à l'affection actuelle.

Trois semaines avant son entrée l'enfant présenta de l'impétigo du cuir chevelu ; très fatiguée, abattue, somnolente, fébrile, on la soigna pour un embarras gastrique fébrile et on la mit au régime lacté. Elle eut 8 jours avant son entrée une *épistaxis* abondante qu'on eut beaucoup de mal à arrêter. Elle ne toussait pas, ne vomissait pas, était un peu constipée.

Ce qui frappait à l'entrée chez cette enfant c'est une pâleur de cire, transparente, vraiment *très* particulière ; on avait l'impression d'une enfant saignée à blanc, et pourtant la mère affirmait qu'à part l'épistaxis dont nous avons parlé et celle pour laquelle on l'amène, il n'y a pas eu d'hémorragie d'aucune sorte. Par la narine droite s'écoulait une sérosité rosée, c'était plutôt un suintement qu'une hémorragie véritable. Sur cette peau si transparente se détachait un peu de purpura sur les lèvres et quelque pétéchies au cou et sur le haut de la poitrine. Sur le cuir chevelu un certain nombre de croûtes épaisses, quelques-unes noirâtres ; en en soulevant une on provoque un suintement hémorragique qui se poursuivra une partie de la journée.

Abattue, les yeux cernés, la fillette avait l'air profondément fatiguée, indifférente à l'examen qui l'épuisait davantage. Frêle, les chairs molles, elle pesait 12 kgs 600. L'examen montrait une otite moyenne gauche avec écoulement séro-purulent léger ; des poumons normaux ; pas de souffle anémique dans les vaisseaux du cou ; une tachycardie avec légère arythmie sans signes de lésion orificielle du cœur ; une rate non palpable légèrement augmentée de volume à la percussion ; un foie de volume normal ; ni sucre, ni albumine, ni pigments, ni sels biliaires dans les urines.

La température était à 38°2, le pouls petit, rapide, à 140, faible.

L'examen du sang a donné :

Temps de saignement : 19 minutes (gouttes très volumineuses).

Temps de coagulation : 5 minutes.

Caillot irrtractile (dans un petit tube).

G. R. : 900.000 ; G. B. : 13.000 ; H. : 30 %.

Formule rouge : Anisocytose, Poikilocytose.

Pas de troubles de coloration, pas d'hématies granuleuses.

Hématies nucléées : Normoblastes 13 % leucocytes. Pas de mégalo blastes. Pas de figures de karyokynèse.

Formule blanche :

Formule blanche :		Cellules indifférenciées (macrolymphocytes)	
		50 %	
Eléments anormaux	57 %	Myélocyte 7 %	
Eléments normaux	43 %	Grands mononucléaires	10 %
		Moyens —	4 %
		Lymphocytes	19 %
		Polynucléaires neutro	9 %
		— éosinophiles.	1 %
		33 %	
		10 %	

Hémoculture négative (25 cme. de sang dans 25 cme. de gélose ascite).

Inoculations au cobaye, au lapin sous la peau et dans la moelle osseuse négatives.

Au cours de son séjour à l'hôpital, qui fut de 9 jours, l'état de l'enfant alla en déclinant progressivement. Les narines se remirent à suinter de temps en temps, les lèvres et les gencives saignèrent à plusieurs reprises : l'enfant avait la bouche empâtée

de fuliginosités, noirâtres, mais pas d'ulcérations ; le *purpura* apparut sur les membres inférieurs quelques jours avant la mort. La fièvre oscillait entre 38°4 et 39°4. Le poulx était petit, misérable, souvent incomptable, malgré sérum et toni-cardiaques, puis la respiration devint courte, superficielle et irrégulière, la diarrhée s'installa et la fillette s'éteignit doucement.

D'autres examens de sang donnèrent des résultats très analogues au premier, la leucocytose s'éleva un peu jusqu'à 15.000 leucocytes.

La thérapeutique avait pourtant associé nos moyens actuels de lutte.

A la médication ferrugineuse, à la moelle osseuse, au sérum physiologique sous-cutané, aux installations glucosées intrarectales, aux toniques nervins et cardiaques on avait tenté d'ajouter l'hétérohémothérapie : tous les deux jours l'enfant reçut une injection de 20 cmc. de sang total pris extemporanément à la mère ou au père ; chaque injection laissait une large ecchymose très lente à s'effacer.

L'examen nécropsique permit seulement de constater deux faits positifs : la présence de suffusions hémorragiques sous-pleurales et sous-péricardiques avec petites hémorragies pulmonaires d'une part, et d'autre part l'existence de *ganglions nombreux, caséux ou calcifiés autour et le long des bronches, sans tubercule pulmonaire*. Par ailleurs, le cœur était dilaté, surtout dans sa portion droite, sans lésion valvulaire ; le foie était un peu gros, pâle, cardio-graisseux ; la rate augmentée de volume, les reins pâles ; les ganglions mésentériques n'étaient pas touchés ; surrénales et ovaires normaux.

Un frottis de la *moelle osseuse* d'une côte montre une reviviscence embryonnaire remarquable — il y a exclusivement des mononucléaires et proportion à peu près égale de cellules indifférenciées et de lymphocytes, avec 3 à 4 % de grands mononucléaires et un normoblaste par ci par là.

Les coupes de la rate montrent des amas folliculaires de leucocytes, un très grand nombre de cellules indifférenciées — et peu de globules rouges. Les corpuscules de MALPIGHI sont difficilement

isolables du reste du parenchyme. Les espaces lacunaires sont dilatés. Il n'y a pas de tubercules, pas de cellules géantes, pas de bacilles de KOCH avec la coloration de ZIEHL.

Le foie présente une dégénérescence graisseuse nette avec dilatation vasculaire marquée. Dans les capillaires dilatés on remarque un grand nombre de cellules indifférenciées.

OBSERVATION X

Leucémie aiguë chez un garçon de 4 ans

Enfant de 4 ans. Entre à l'hôpital Trousseau le 29 janvier pour asthénie et pâleur extrême.

L'histoire de la maladie est la suivante : le 15 novembre dernier, l'enfant a été atteint d'une varicelle très discrète du reste. Huit à dix jours après, vers le 25 novembre, il est pris de douleurs dans les membres supérieurs. Ce sont des douleurs vagues, siégeant surtout au niveau des masses musculaires ; aucune tuméfaction articulaire. Ces douleurs disparaissent en 24 à 48 heures, mais au bout de quelques jours apparaissent des douleurs lombaires assez intenses. Le médecin consulté fait le diagnostic de sciatique.

Très rapidement, au bout de 2 à 3 jours, à ces douleurs lombaires fait suite une céphalée intense, arrachant des cris au petit malade. L'appétit disparaît, l'enfant s'alite. Le médecin, devant la multiplicité des phénomènes douloureux pense au rhumatisme articulaire aigu et prescrit du salicylate de soude, sans aucun résultat, du reste.

Dès les premiers jours de décembre, commence à apparaître une *pâleur* du visage et des téguments qui va très rapidement en s'accroissant. Les douleurs disparaissent complètement, mais l'asthénie devient très marquée. A partir du début de janvier, l'enfant ne peut quitter le lit. Il est à noter que pendant cette période du début de la maladie, la température oscille entre 37° et 38°, mais ne dépasse jamais 38° ; pas d'angine, aucune hémorragie à cette période.

Devant l'aggravation de son état, les parents conduisent le petit malade le 19 janvier à l'hôpital Trousseau.

Dans ses antécédents, l'enfant ne présente aucune affection : il était antérieurement très bien portant. A signaler seulement l'ablation des végétations adénoïdes, il y a un an et demi. Les parents sont bien portants. Ils ont deux autres enfants en bonne santé, âgés respectivement de 12 ans et 2 ans et demi.

Dès l'entrée à l'hôpital on est frappé de l'extrême pâleur des téguments : ceux-ci présentent une couleur de cire. Les muqueuses sont décolorées.

Aucune hémorragie cutanée, muqueuse ou viscérale. L'examen de la cavité bucco-pharyngée ne révèle rien de spécial, mais on constate au niveau de la lèvre inférieure une *petite excoriation* qui, après avoir été écorchée par le malade, a beaucoup saigné et s'est recouverte d'une croûte noirâtre.

Polymicroadénopathie cervicale formée de ganglions petits, très mobiles, indolores. Quelques petits ganglions inguinaux. Pas d'autres groupes ganglionnaires.

La rate est volumineuse ; elle est nettement perceptible au palper, débordant le rebord costal de deux bons travers de doigt. Elle est de consistance très dure.

Le foie est normal.

Les bruits du cœur sont très rapides. Le pouls est à 160. Pas de souffle à l'auscultation de la région précordiale, mais souffles anémiques très nets au niveau des vaisseaux du cou.

Rien aux poumons.

Les urines sont abondantes ; elles ont un aspect trouble, lactescent, et de plus une couleur vert pâle, d'intensité variable d'un jour à l'autre. Pas d'albuminurie ni de glycosurie. Pas de pus à l'examen microscopique. Enfin pas de pigments biliaires ni d'acide.

La cuti-réaction à la tuberculine est négative.

La température oscille entre 37°5 et 38°. Enfin l'asthénie est extrême, le malade ne peut quitter le lit, fatigué et anhéant au moindre effort.

L'examen du sang fait à l'entrée (le 29 janvier) montre les résultats suivants :

Numération	{	Globules rouges	1.300.000
		Globules blancs	38.000
		Hémoglobine	50 %
Pourcentage	{	Polynéutros	5 %
		Polyéosinos	2 %
		Grands monos	14 %
		Moyens monos	15 %
		Lymphos	3 %

Éléments anormaux : *Grandes cellules indifférenciées* avec gros noyau réticulé et vacuolaire, entouré d'un contour protoplasmique très mince, 61 %.

Les G. R. sont peu modifiés. Pas d'hématies nucléées. Enfin le temps de saignement est retardé (plusieurs heures). Absence de rétraction du caillot.

Le signe du lacet est positif.

Le malade est traité par la moelle osseuse, des injections de cacodylate de soude, du protoxalate de fer. Malgré ces traitements, son état s'aggrave rapidement. Le 8 février un nouvel examen du sang montre :

G. R. : 1.000.000 ; G. B. : 40.000 ; H. : 30 % ; Polynucléaires : 7 %.

Mononucléaires : 68 % ; *Grandes cellules indifférenciées* : 20 %.

Cellules de RIEDER : 3 % ; Métamyélocytes : 2 %.

Le 11 février les lèvres se recouvrent d'érosions saignantes et de croûtes noirâtres. Du *purpura* apparaît sur le thorax et sur l'abdomen. Rien à la gorge, ni aux autres appareils.

La température s'élève progressivement à 38°5, puis 39° sans que l'examen somatique et en particulier l'examen des poumons ne révèle rien d'anormal. L'enfant succombe le 15 février.

L'autopsie n'a pu être faite.

OBSERVATION XI

*Leucémie aiguë à forme d'hémogénie, mort brutale par
complication cérébrale*

Par MM. Jean HUTINEL et René MARTIN

Le samedi 11 mai 1929, l'un de nous fut appelé pour voir l'enfant X... La veille il avait constaté que la nurse était atteinte de rubéole. La mère de l'enfant était un peu inquiète à l'idée que sa petite fille pourrait contracter cette maladie. L'état de l'enfant était très satisfaisant, pas de température, pas de toux, un seul signe attirait l'attention : c'était une *ecchymose* assez importante au niveau de la paupière gauche.

A l'interrogatoire, on apprend seulement que l'enfant avait été très turbulente à la campagne et s'était « cognée » assez souvent.

L'examen permettait de constater de *finés taches purpuriques* sur la poitrine, de multiples *ecchymoses* sur les jambes et un large *hématome* sur le flanc droit. Par ailleurs, rien ; état général parfait, *aucun signe d'anémie*.

A la palpation on trouvait une *grosse rate*, débordant les fausses côtes de trois travers de doigt.

Le lundi matin 13 mai, nous faisons porter l'enfant au laboratoire Bruneau, où le Docteur RIBEREAU a pratiqué un examen de sang qui a donné les résultats suivants :

Syndrome hémogénique : Temps de saignement au lobule de l'oreille dépassant 20 minutes au bout desquelles on arrêta l'écoulement.

Syndrome hémophilique : Temps de coagulation de 11 minutes par le procédé d'ACHARD et BINET, et grosse diminution des hémotoblastes tombés à 20.000 par millimètre cube.

Syndrome anémique : léger, 2.000.000 de globules rouges, 60 % d'hémoglobine.

Enfin et surtout :

Syndrome de leucémie aiguë : caractérisé par 510.000 globules.

blancs, et surtout une formule sanguine absolument typique. Les lames de sang étaient couvertes de ces *mononucléaires embryonnaires*, à *noyau vacuolaire* et *protoplasma basophile* que depuis les recherches de DOMINICI et d'AUBERTIN on considère comme l'élément fondamental de la leucémie aiguë.

Ajoutons qu'il n'y avait pas d'hématozoaires sur les gouttes épaisses, que le *sang de la mère* était *normal* au point de vue *coagulation*, et que le B.-W. de cette dernière était complètement négatif.

Les urines de l'enfant étaient blanchâtres, puriformes, le dépôt était constitué par de cristaux d'*acide urique* et d'urate de soude.

Le mardi 14 mai, notre maître, le Docteur PAGNIEZ, appelé en consultation, ne pouvait que confirmer les craintes que nous avions formulées à la famille et *s'opposait avec nous à la radiothérapie et à la splénectomie* qui en pareils cas ne donnent que des désastres. On prescrivit des injections de sang maternel et du chlorure de calcium.

L'état général de l'enfant continuait à être parfait le mardi après-midi et le mercredi, quand le jeudi matin, appelé en hâte, nous constatons que l'enfant était dans le *coma*. C'était un coma complet, avec pupilles ne réagissant pas à la lumière, pas d'hémiplégie, pas de réaction méningée, signe de BABINSKI bilatéral. Dans le courant de la matinée la respiration devient de plus en plus pénible, la température s'élève jusqu'à 42°, et la mort survient tout à coup à midi.

Il s'agit donc, en résumé, d'un cas de leucémie aiguë caractérisée uniquement au point de vue fonctionnel par un syndrome hémogénique. Les ecchymoses furent constatées par hasard. La *grosse rate* nous mit en éveil et nous fit demander un examen de sang qui permit d'affirmer le diagnostic. Une complication cérébrale brutale a amené la mort en quelques heures chez cette enfant qui la veille paraissait encore en excellente santé.

Cette observation nous paraît digne de retenir l'attention à divers points de vue :

La latence de la maladie est ici un point tout à fait remarquable. Mises à part les ecchymoses et une rate volumineuse, rien

par ailleurs n'attirait l'attention. L'état général était parfait, l'appétit conservé et le thermomètre ne révélait pas le plus petit mouvement fébrile. Le diagnostic qui venait à l'esprit était celui de syndrome hémogénique et c'est uniquement l'examen du sang qui nous montra qu'en plus du syndrome sanguin propre à l'hémogénie, il existait un très grand nombre de mononucléaires embryonnaires qui permettaient d'affirmer le diagnostic de leucémie aiguë.

Au cours de la L. A., comme l'ont bien montré AUBERTIN et GRELLETY-BOSVIEL et comme notre observation en est une nouvelle preuve, le syndrome hémogénique de P.-E. WEIL est fréquent mais à notre connaissance jamais il n'avait été observé à l'état isolé. Presque toujours il est associé, plus ou moins masqué par un syndrome infectieux qui, dans la L. A., domine le plus souvent le tableau clinique. Dans le cas que nous rapportons, rien de tel, la santé de cette fillette paraissait parfaite et si nous n'avions pas été appelé par la famille pour la rubéole de la nurse, nous n'aurions été consulté que le jeudi 16 mai quelques heures avant la mort.

Le dénouement de cette leucémie fut, en effet, aussi *brusque* et *dramatique* que l'évolution avait été lente. Le jeudi matin, on constate que l'enfant est dans le coma. Il s'agit d'un coma complet hyperthermique (42° au moment de la mort) ; l'examen montre un signe de BABINSKI bilatéral. Si nous n'avions pas eu en main l'examen du sang qui donnait la signature de l'affection, tous les diagnostics de mort subite de l'enfant auraient pu être envisagés et sans doute, étant donné les taches purpuriques, on se serait arrêté à celui de purpura fulminans qui est, comme on le sait bien aujourd'hui, le plus souvent dû à une infection méningococcique. Le diagnostic de leucémie aiguë n'aurait certes pas été posé et ce n'est qu'à l'autopsie, si on avait pu la faire, que l'erreur aurait été rectifiée.

Devant la brusquerie des accidents survenant chez un enfant ayant la veille toutes les apparences de la santé, on comprend qu'une enquête médico-légale puisse parfois être demandée. C'est ce qui se passa pour un cas rapporté par DUVOIR et PHILIPPE

où le médecin, ayant émis l'hypothèse d'une intoxication, pria le parquet de faire procéder à l'autopsie. La L. A. mérite donc de figurer parmi les causes susceptibles de déterminer la mort brutale chez l'enfant.

Un dernier point reste à discuter, quelle est la cause de ce coma subit, mortel en quelques heures ? En l'absence d'autopsie nous ne pouvons répondre avec certitude ; néanmoins dans les cas de leucémies aiguës rapportés où la mort survient brutalement dans le coma, on trouva un foyer hémorragique au niveau du cerveau. BAUDOIN et PARTURIER rapportent dans leur mémoire les cas de FABIAN, de BUTTERFIELD, de SCHIASI et SANGUINETTI où les accidents terminaux sont attribués à une hémorragie cérébrale qui survient comme complication terminale.

Au cours des leucémies aiguës DUVOIR et PHILIPPE font remarquer que dans cette maladie où il existe tout à la fois un *état hémorragique* et une *tendance aux thromboses par encombrement leucocytaire*, certaines hémorragies cérébrales peuvent résulter d'une *rupture veineuse* et non d'une rupture artérielle.

C'est ce que semblait confirmer l'étude anatomo-pathologique du cas qu'ils ont rapporté car les lésions cérébrales étaient de deux ordres. D'une part, il y avait des dilatations veineuses avec thrombose du type leucémique et suffusions hématiques périvasculaires ; d'autre part, on constatait des hémorragies à point de départ veineux situées en pleine substance blanche, de faible pouvoir dilacérant, d'où intégrité relative du cortex ainsi que des noyaux gris centraux.

En l'absence d'autopsie nous ne pouvons malheureusement prendre parti dans ce débat, néanmoins cette observation nous a paru digne d'être rapportée car elle montre que la leucémie aiguë peut évoluer *sans syndrome infectieux*, sous le masque de l'hémogénie et se révéler brutalement par une complication cérébrale qui entraîne la mort en quelques heures et pose le problème toujours difficile à résoudre des morts brutales de l'enfant.

OBSERVATION XII

Leucémie aiguë à formes de purpura fulminans

Par MM. J. HALLÉ et P. GARNIER

(Pédiatrie, août 1930)

L'enfant K..., âgé de 3 ans, polonais, est amené à l'hôpital le 27 février 1930, le matin parce que sa mère a remarqué qu'il ne pouvait plus marcher ni parler depuis 24 heures.

Voici comment étaient survenus ces accidents :

Le 25 février au soir, l'enfant était en parfaite santé apparente. Il a joué et mangé comme à l'ordinaire ; à neuf heures du soir la mère le couche et ne remarque encore rien d'anormal. A minuit, l'enfant s'éveille et paraît très agité, il se plaint sans qu'on puisse comprendre de quoi... Tout le reste de la nuit, l'enfant dort mal, crie beaucoup et reste agité.

Le lendemain matin, 26 février, quand elle veut lever l'enfant, la mère remarque quelques *plaques noirâtres*, au niveau des membres du front, et des *petits points rouge vif* au niveau du thorax.

L'enfant mis debout marche très mal, et peu après tombe à terre sans pouvoir se relever. Il parle très difficilement. Un médecin appelé prescrit des bains chauds, et l'état de l'enfant s'aggravant, la *paralysie du côté droit* devenant complète et *l'enfant ne parlant plus* du tout, la mère se décide à le conduire à l'hôpital le lendemain 27 février, soit 36 heures environ après le début de la maladie.

A l'entrée, il s'agit d'un bel enfant du sexe masculin, fort et bien constitué. On est frappé d'emblée par un symptôme, *l'hémiplégie droite* : la moitié droite du corps reste collée au lit lorsque l'enfant s'agite, et les membres soulevés retombent lourdement sur le plan du lit. Les réflexes tendineux sont abolis du côté droit.

Le signe de Babinski est très nettement positif à droite. Une *paralysie faciale droite évidente* complète cet ensemble de signes.

L'anarthrie est absolue : l'enfant n'émet pas un son, ne pro-

nonce pas une syllabe. Cependant l'intelligence n'est pas atteinte; l'enfant reconnaît sa mère et indique par ses gestes ou par des signes de la tête qu'il comprend ce qu'on lui dit.

Du côté gauche, les mouvements sont vifs, violents même : l'enfant veut se relever et n'y peut parvenir.

Les réflexes tendineux et cutanés sont normaux de ce côté.

Un second symptôme attire l'attention : l'enfant porte sur le corps des *placards ecchymotiques et une éruption pétéchiale*.

Au niveau du thorax il existe une éruption purpurique pétéchiale, petites taches rouge vif de la dimension d'une tête d'épingle, ne s'effaçant pas à la pression, *non saillantes* comme l'éruption des purpuras méningococciques. Aucun élément n'a tendance à s'acuminer, ni à suppurer.

En outre, on observe çà et là, disséminés sans aucune systématisation de vastes placards ecchymotiques de couleur brun noirâtre ou verdâtre, de contours irréguliers, ne semblant pas douloureux à la pression. Les plus étendus siègent au bras droit, à la face interne de la jambe gauche et au front. Ces placards sont assez épais pour donner la sensation d'une masse de sang enchâssée dans le derme.

La température est à 37°6, le pouls régulier, rapide, mais bien frappé. Fait qui mérite d'être rapporté, l'enfant *ne présente aucun symptôme anémique* : sa peau est colorée, ses lèvres sont roses.

L'examen du cœur et des poumons reste négatif. On ne trouve ni raideur de la nuque, ni KERNING ; l'examen de l'abdomen est également négatif, le foie et la rate paraissent normaux.

Les ganglions nulle part ne paraissent volumineux, l'examen de la bouche et de la gorge montre une langue saburrale, humide, mais le pharynx est normal.

Il n'a pas d'écoulement nasal.

Le diagnostic d'hémorragie cérébrale étant vraisemblable, une ponction lombaire est pratiquée; le liquide est hypertendu, absolument clair et contient :

6 lymphocytes par mme; un taux d'albumine normal : 0 gr. 20.

Le taux du sucre est normal.

Il n'y a pas de microbes.

Plus tard on saura que les cultures sont demeurées négatives et que la réaction de Wassermann pratiquée dans le L. C. R. est négative.

Dès le jour de l'entrée à l'hôpital, l'interrogatoire des parents ne révèle aucun fait bien caractéristique. La mère paraît en bonne santé, elle est jeune et n'a jamais fait de fausses couches; le père paraît également très bien portant. Un enfant, plus âgé que notre petit malade est mort de croup l'année dernière, un autre plus âgé de 17 mois est bien portant.

L'interrogatoire ne révèle *pas d'hémophilie dans cette famille.*

L'effort thérapeutique est limité à l'administration d'un lavement et d'un peu de chlorure de calcium.

Le lendemain 28 février, l'état de l'enfant est le même: l'hémiplégie est complète, l'aphasie totale, le malade n'articule aucun son; mais dans la journée et dans la nuit du 27 au 28 sont apparues des hémorragies bilatérales au niveau de la conjonctive tout à fait semblables à celles de la coqueluche. Sur le corps, les pétéchies ne sont pas plus nombreuses; on ne constate pas de nouvelles ecchymoses. L'état général paraît peu touché; pas d'anémie. La température s'élève cependant à 38°4, le pouls est rapide à 130 avec des accélérations passagères à 160 environ. L'hémiplégie droite persiste flasque, de même que la paralysie faciale et l'anarthrie. Il n'y a pas de déviation conjugagée de la tête et des yeux et aucun signe méningé. Pas de vomissements, l'enfant s'alimente normalement et avale correctement. Mais ce jour-là, les urines sont rougeâtres et, sans être nettement sanglantes, contiennent de l'albumine en assez grande abondance; les selles sont normales.

L'enfant reconnaît bien sa mère et ne paraît pas perdre de forces.

On pratique un examen de sang et une nouvelle ponction lombaire qui montre une hypertension du liquide à 50 environ.

Mais dans la soirée du même jour, l'état s'aggrave. Le visage paraît bouffi sans qu'il y ait de cyanose, la respiration est plus rapide, bien que l'examen des poumons ne montre rien d'anormal, le pouls est à 150, la température à 39°6.

Le 1^{er} mars, l'aggravation de la veille n'a pas persisté car la température est retombée à 38°4 et s'y maintient toute la journée. Déjà l'éruption pétéchiale du thorax change de teinte et s'atténue, et, si les plaques ecchymotiques persistent, elles prennent une teinte jaunâtre sur les bords montrant qu'il ne s'est pas fait de nouvelles hémorragies.

L'examen de la bouche et du pharynx ne révèle toujours rien et les muqueuses buccales sont saines, l'examen de l'abdomen reste toujours négatif : le foie et la rate sont normaux, ainsi que les ganglions.

Le diagnostic reste toujours assez hésitant. Assurément il s'agit d'une hémiplegie organique par hémorragie cérébrale plutôt que méningée, au cours d'un grand syndrome hémorragique, mais il semble assez difficile de préciser davantage le diagnostic.

Il ne semble pas s'agir de la maladie de Werloff ; l'absence de syndrome anémique, la brusquerie du début, la fièvre, plaident plutôt en faveur d'une septicémie et bien que l'éruption cutanée ne soit pas comparable à celle des purpuras méningococciques, et que la ponction lombaire ne montre rien, c'est plutôt de cette maladie que l'on est tenté de rapprocher ce cas troublant.

M. COMBY voit l'enfant avec nous, le matin ; et alors que nous pensions plutôt que le malade dont la fièvre tombait, dont l'état général était bon, et dont les ecchymoses pâlissaient, allait entrer dans un état subaigu avec persistance et même peut-être amélioration de son hémiplegie, il fait au contraire un pronostic des plus sombres sans cependant tenter de cataloguer le cas.

Les événements montrent le bien-fondé de son jugement.

En effet, après une journée sans aggravation apparente, sans que la fièvre se fût élevée, dans la nuit suivante, l'enfant succombait presque sans agonie.

Malheureusement, malgré l'insistance que nous avons montrée, l'autopsie n'a pu être faite.

Mais le résultat de l'examen du sang que le lendemain de la mort, M. GIRARD, chef de Laboratoire à l'hôpital des Enfants-Malades, nous apportait permet, croyons-nous, de ranger nette-

ment ce cas dans le groupe peut-être encore mal défini de leucémies aiguës.

Voici les résultats de l'examen du sang :

Temps de saignement: 4 minutes 30.

Temps de coagulation: début, 8 minutes.

Temps de coagulation totale: 12 minutes.

Hémoglobine	80 %
Globules rouges	3.340.000
Globules blancs	488.000
Polynucléaires	4 %
Moyens mononucléaires	14 %
Prolymphocytes	77 %
Myélocytes	3 %
Lymphocytes	2 %

En nous remettant cette note histologique, M. GIRARD nous faisait remarquer la grande difficulté qu'il y avait à classer les divers éléments de la série blanche en dehors de quelques très rares polynucléaires.

C'est une observation de leucémie vraiment suraiguë, puisque la maladie n'a duré que 4 jours et mérite quelques réflexions:

L'enfant paraît avoir été pris en pleine santé, qu'à aucun moment de sa maladie il n'a présenté un symptôme anémique et que la veille de la mort, troisième jour de la maladie, son teint était encore coloré avec 80 % d'hémoglobine. Rien n'attirait l'attention sur une maladie du sang; en dehors des hémorragies, ni gros foie, ni grosse rate, ni augmentation d'aucun ganglion. Seul, et absolument seul, l'examen histologique du sang a fait le diagnostic.

OBSERVATION XIII

Leucémie lymphoïde aiguë à forme splénique

Par MM. A. VALLETTE, J. STOLZ et J. SILBER

(*Revue française de Pédiatrie*, tome V, n° 4, 1929)

Il s'agit d'un enfant de 3 ans, sur les antécédents héréditaires duquel nous ne possédons aucun renseignement; au point de vue personnel, aucun passé morbide digne d'être noté.

Dans les tout premiers jours de juillet 1928, le jeune malade présenta une angine gangréneuse, sur la nature de laquelle nous ne sommes pas absolument fixés ; nous savons seulement qu'elle dura une quinzaine de jours, accompagnée de fièvre. C'est aussi vers cette époque que l'enfant remarqua une augmentation de volume de son ventre. Tels sont les commémoratifs immédiats que nous possédons.

Au moment de son entrée au service, le 19 juillet, soit trois semaines après le début des accidents aigus, nous nous trouvons en présence d'un petit malade dont l'état général est fortement atteint, *très pâle*, légèrement dyspnéique, avec un peu d'œdème des membres inférieurs.

Signes subjectifs : il se plaint seulement de céphalée.

Examen objectif : *Température* aux environs de 40°.

Au premier abord, l'attention est attirée par le volume de l'abdomen, qui est tendu et tympanique à la région moyenne.

La palpation ne provoque aucune douleur ; on ne constate ni ascite, ni circulation collatérale,

La *rate* est fortement augmentée de volume ; son pôle inférieur descend jusque dans la fosse iliaque ; son bord antérieur atteint l'ombilic.

Le *foie* est dur et dépasse de trois travers de doigt le rebord costal.

Il n'y a pas d'adénopathies volumineuses ; des ganglions petits et nombreux peuvent être palpés aux régions sous-maxillaires et cervicale ; ils sont un peu plus gros aux aisselles et aux aines.

Les membres inférieurs présentent des lésions cutanées d'aspect lichénoïde, avec tendance hémorragique discrète.

Rien de particulier à signaler aux autres appareils, si ce n'est un léger souffle systolique à la pointe du cœur et, à l'auscultation des poumons, des râles crépitants aux deux bases ainsi que dans l'aisselle droite.

Au niveau de la gorge, l'inflammation a entièrement disparu, laissant derrière elle des cicatrices : amputation de la luette et destruction des amygdales.

La numération globulaire montre une anémie intense avec leuco-

cytose. H. : 45 (SAHLI) ; Hématies : 2.000.000 ; Leucocytes : 45.000 ; Plaquettes : 192.000.

La formule leucocytaire est constituée presque exclusivement de lymphocytes jeunes, de quelques lymphoblastes, avec de rares polynucléaires et hématies nucléées.

Evolution: l'état se maintient stationnaire pendant quelques jours avec une température entre 39° et 40° constamment. L'enfant maigrit.

Devant la gravité des symptômes généraux, on renonce à entreprendre un traitement radiothérapique, l'enfant étant si faible qu'il est presque intransportable.

Le 29 juillet, soit 10 jours après son entrée à la clinique et un mois après le début de l'affection, des *gingivorragies* importantes se produisent, ainsi qu'un léger suintement hémorragique de la narine gauche.

Des *pétéchies* purpuriques sont disséminées sur les deux membres inférieurs, en avant et en arrière, jusqu'à la racine du membre ; il y a de l'œdème des membres inférieurs et de la région scrotale et une ascite peu abondante.

Un prélèvement cutané à la partie antérieure de la jambe, en vue d'une biopsie, produit une *hémorragie difficile à arrêter*.

Le 30 juillet, l'examen du sang donne les résultats suivants : H. : 30 % (SAHLI) ; Hématies : 1.200.000 ; Leucocytes : 19.800.

Donc, anémie plus marquée et chute du nombre des globules blancs, traduisant la déficience de plus en plus grave des organes leucopoïétiques.

Formule leucocytaire:

Lymphocytes (petits, à noyau compact).....	75 %
Lymphocytes (plus grands et plus jeunes).....	20 %
Polynucléaires	1,5 %
Monocytes	2,5 %
Cellules de Türk.....	0,5 %
Lymphoblastes	0,5 %

Le 31 juillet, les *hémorragies* deviennent de plus en plus abondantes et plus graves : épistaxis, mélena.

Temps de coagulation : 5 minutes (sous huile de paraffine).

Temps de saignement : plusieurs heures.

Plaquettes : 15.000.

L'enfant est cachectique et souffre d'une forte dyspnée, bien que l'examen des poumons ne donne rien de particulier. La température se maintient sensiblement au plateau, aux environs de 39°.

Exitus, le 7 août. La maladie avait donc duré de 5 à 6 semaines.

OBSERVATION XIV

Leucémie aigüe chez une fillette de 12 ans et demi

(Nobécourt, thèse de C. WACHL, 1924)

Le 12 mars 1923, I. S..., âgée de 12 ans et demi, entre saile Parrot, amenée par sa mère, qui a constaté depuis quelque temps l'apparition de glandes au niveau du cou de sa fille et une augmentation du volume de l'abdomen.

Mère bien portante, n'a pas fait de fausses couches.

A un fils âgé de 14 ans, et un autre de 8 ans, bien portants.

Père en bonne santé.

Née à terme, nourrie au sein ; n'a jamais été malade jusqu'à il y a deux ans, date à laquelle elle a eu une fièvre typhoïde dont elle s'est parfaitement remise. Depuis le mois d'octobre 1922, est nerveuse, fatiguée, a peu d'appétit ; on ne l'envoie plus à l'école. En décembre 1922, légère *hémorragie génitale*, que la mère qualifie de règles.

En janvier 1923, *nouvelle hémorragie génitale*, qui, cette fois, très abondante, persiste du 9 janvier au 10 février, sans que la malade ait souffert de douleurs abdominales.

Depuis, l'hémorragie génitale n'a pas reparu. Vers le mois de février la malade accuse des douleurs au niveau des membres inférieurs, notamment dans le genou droit, qui est tuméfié, sans que la malade présente d'angine ou de température pouvant faire penser à du rhumatisme articulaire aigu.

Le 15 février : *adénopathie cervicale* ; l'enfant tousse un peu, sans expectoration ; son appétit diminue ; elle maigrit, perd son entrain.

Etat actuel : la malade paraît robuste. Son développement pubertaire est nul tant au point de vue de son système pileux que de ses seins, ce qui fait douter que l'hémorragie génitale qu'elle a présentée en janvier ait constitué une première menstruation. Elle ne présente aucun stigmate de rachitisme ou de syphilis. Mais ce qui frappe, c'est la *pâleur* de son teint qui est cireux. La face est bouffie, les paupières œdématisées, les muqueuses décolorées. L'enfant est fatiguée, somnolente et répond lentement aux questions qu'on lui pose.

A l'examen, le thorax est amaigri et contraste avec l'abdomen qui est notablement augmenté de volume, surtout sur les deux hypochondres. Pas de circulation veineuse collatérale, ni d'œdème de la paroi.

Grosse rate dépassant le rebord costal et faisant saillie dans l'hypochondre gauche ; elle mesure 25 cm. de haut sur 13 de large ; elle n'est pas douloureuse. *Foie volumineux*, mesurant 21 cm. sur la ligne mamelonnaire et dépassant le rebord costal de 10 cm. ; consistance normale.

La palpation de l'abdomen ne permet pas de découvrir de masses ganglionnaires, alors que l'enfant présente par ailleurs de la polyadénie : au niveau des chaînes carotidiennes et sus-claviculaires, dans les aisselles et les aines, on constate la présence de ganglions durs, roulant sous le doigt, sans périadénite, indolores. Le plus gros a le volume d'un œuf de pigeon et se trouve au niveau du triangle de SCARPA droit. Au niveau des membres inférieurs, plus particulièrement, on est frappé de trouver de nombreuses ecchymoses.

Aucune lésion au niveau de la bouche et du pharynx.

Au niveau de l'appareil pulmonaire, on note quelques sibilances au sommet droit, en avant. En arrière, les deux bases sont sub-mates, mais on y entend la respiration. Aucun signe clinique d'adénopathie trachéo-bronchique ; une radiographie en confirme l'absence.

La malade tousse un peu, mais ne crache pas.

Le cœur est normal, les bruits sont bien frappés.

Le pouls, égal et régulier, bat à 110.

Au niveau de la veine jugulaire droite, on perçoit un souffle d'anémie.

T. A. : 12-8 au VAQUEZ.

L'enfant a peu d'appétit, mais la digestion s'effectue normalement. Rien à signaler du côté du système nerveux: les réflexes tendineux sont normaux, ainsi que les réflexes pupillaires. Il existe une très légère inégalité des pupilles, la gauche étant plus grande que la droite.

L'examen des urines donne :

Volume : 600 grammes.

Pas d'albumine.

Pas de sucre.

Chlorure par litre : 5 grammes.

Urée par litre : 12 gr. 88.

Le B.-W. est négatif : H5.

Cuti-réaction à la tuberculine négative.

Examen hématologique :

Temps de saignement : 30 minutes.

Temps de coagulation : 6 minutes.

Pas de rétraction du caillot après 24 heures.

Hémoglobine	70 %
Hématies	1.100.000
Leucocytes	32.600
Polynucléaires	40 %
Grands monos	10 %
Lymphos	1 %
Grandes cellules indifférenciées	85 %
Hématoblastes de PAGNIEZ.....	94.000
Hématies nucléées (normoblastes).....	12 %
Hématies granuleuses	2 à 3 %

Hémoculture et inoculation à des poules : aucun résultat.

On prescrit du provalate de fer à la dose quotidienne de 0,15.

Le 17 mars : augmentation de volume des deux glandes paro-

tides qui sont dures mais non douloureuses ; aucun signe inflammatoire des téguments.

Le 21 mars : la température qui, jnsqu'alors oscille entre 37° et 37°8, atteint 40° ; la malade se plaint de son oreille droite. Un examen fait par le spécialiste ne signale rien d'anormal.

Examen du sang :

Globules rouges	950.000
Globules blancs	21.400
Hématies nucléées	20 %

Le 26 mars : la température qui, depuis le 21 se maintenait à 40°, tombe à 37°5.

La rate a diminué de volume : elle ne mesure plus que 17 cm. sur 11 cm.

Mais le poids de la malade est tombé à 33 kilos.

On prescrit de l'hémostyl en injections sous-cutanées, à dose de 3 emc. on fait une séance de radiothérapie des os long, à doses courtes et vives, sur extrémités des tibias et fémurs.

Le 30 mars : la malade paraît moins fatiguée, la tuméfaction des parotides a diminué.

Examen de sang :

Globules rouges	1.005.000
Globules blancs	29.500
Polynucléaires	4 %
Grands monos	4 %
Cellules indifférenciées	88 %

Résistance globulaire normale : R 1=48 ; R 2=36.

La recherche des hémolysines vis-à-vis des globules rouges de la malade et d'autres globules rouges humains est positive.

A ce moment, le poids de la malade est tombé à 31 k. 950.

Le 4 avril : nouvelle irradiation des extrémités des fémurs et des humérus.

Le 8 avril : depuis le 25 mars, la malade a reçu 16 emc. d'hémostyl ; on constate une amélioration de l'état général : le teint est moins pâle, le visage moins bouffi, la température est à 37°, le pouls à 106. T. A. : 12-6 au VAQUEZ.

Un examen des matières fécales montre des matières moulées, homogènes, verdâtres. La digestion intestinale est normale à l'examen microscopique. La recherche des parasites et des œufs est négative. Le poids de la malade est tombé à 31 k. 400.

Le 14 avril : visage légèrement coloré ; pas de fièvre ; l'abdomen a légèrement diminué de volume. La polyadénie a diminué ; cependant le gros ganglion du Scarpa persiste un peu douloureux.

On ne voit plus d'ecchymoses sur le corps.

La rate a diminué de volume, mesurant 15/14 cm.

Le foie également diminué.

Pouls à 108 ; T .A. : 12/8.

Examen de sang :

Hémoglobine	65 % (T)
Globules rouges	1.930.000
Globules blancs	18.800
Polynucléaires	35 %
Grands monos	2 %
Lymphos	3 %
Cellules indifférenciées	66 %
Lymphoblastes	26 %
Eosinophiles	2 %
Mastzellen	1 %
Myélocytes neutres	2 %
Une hématurie nucléaire.....	0 %

Temps de coagulation : 5 minutes.

La malade a subi une deuxième irradiation de ses os longs hier.

Son poids est de 31 k. 850.

Le 18 avril : troisième séance, injection intramusculaire de sulfarsénol de 0,12.

Le 19 avril : examen de sang :

Globules rouges	1.010.000
Globules blancs	45.200
Hématies	70 %
Polyneutros	3 %
Grands monos	2 %
Lymphos	21 %

Cellules indifférenciées	66 %
Myélocytes neutros	1 %
Myélocytes acidophiles	3 %
Hématies nucléées normoblastes.....	3 %
Hématies nucléées mégalo blastes.....	3 %
Hématoblastes	31 %

Temps de coagulation : 6 minutes.

Le 21 avril : nouvelle injection intramusculaire de sulfarsénol de 0,12.

Le 27 avril : l'enfant est bouffie, elle a depuis deux jours de fréquentes épistaxis. Foie légèrement augmenté. Rate non modifiée.

Le 28 avril : les épistaxis se répètent, malade très pâle, somnole toute la journée.

Le 30 avril : abdomen météorisé. L'enfant est fatiguée, somnolente, souffre de la tête et de la gorge. Pas d'altérations de la gorge ni des gencives. Pouls rapide, ample, régulier, à 152 ; T. A. : 11/7 au VAQUEZ. Abondante épistaxis ; sang fluide et pâle ; le laryngologiste trouve un point qui saigne dans chaque narine, à la partie antérieure de la cloison. On fait une cautérisation à l'acide chromique à 1/3 dans la narine droite, et une cautérisation au galvanocautère dans la narine gauche : l'hémorragie cesse immédiatement.

Le 1^{er} mai : malade moins somnolente, mais très pâle. Pouls égal, régulier, à 120. T. A. : 10/6.

Le 2 mai : dans la soirée une nouvelle épistaxis s'est produite qui a duré quelques heures et a cessé après un tamponnement antérieur. Pouls égal, régulier, à 136.

On injecte 55 cme. de sang humain, plus 0,06 de sulfarsénol.

Le 3 mai : amygdales et luette : enduit blanchâtre d'odeur fétide.

Le sang injecté la veille s'est parfaitement résorbé sans que la malade présente la moindre réaction.

Examen d'urines : 0,20 d'albumine par litre.

Examen de sang : G. R. : 501.000 ; G. B. : 53.000.

On recommence une série d'injections d'hémostyl (5 cme.).

T. V. D. 7

Le 4 mai : luette et amygdales sont tapissées de pseudo-membranes sanguinolentes et fétides.

Le 5 mai : pouls à 140 ; T. A. : 10,5/6. Tendance à saigner, malgré le tamponnement.

Le 9 mai : malade plus somnolente que les jours précédents ; face bouffie, apparition d'œdèmes avec signe du godet aux membres inférieurs, à la paroi abdominale et aux grandes lèvres.

Malade mise au régime déchloruré.

Le 11 mai : poids : 35 k. 140 ; pouls : 128 ; T. A. : 11/7.

Visage bouffi, avec œdèmes des membres inférieurs.

Urines : pas d'albumine.

Amygdales : quelques pellicules blanchâtres, mais moins étendues.

Rate : 24/13.

Urines : 300 cme.

Acide urique : 0,682 par litre.

Acide urique sans les corps xanthiques : 0,205 par litre.

Le 12 mai : pouls à 140, régulier, mais moins bien frappé, œdème du visage très marqué, celui des membres inférieurs paraît avoir diminué. Légère épistaxis.

Rien à l'auscultation du cœur et des poumons.

Le 14 mai : visage moins bouffi ; foie déborde de deux travers de doigt le rebord des fausses côtes.

Le 15 mai : l'enfant est éveillée ; visage presque normal ; il y a quelques fausses membranes au niveau du pharynx.

Le 16 mai : petite ulcération saignante au niveau de l'amygdale gauche ; les deux amygdales et la luette sont recouvertes de fausses membranes ; haleine fétide.

Se plaint de la gorge, est gênée pour respirer ; dyspnée à type laryngé.

Œdèmes ont disparu.

Foie, rate ne se sont pas modifiés.

Examen de sang :

Globules rouges	692.000
Globules blancs	53.000
Polynucléaires	3 %

Grands monos	2 %
Moyens monos	9 %
Lymphos	2 %
Cellules indifférenciées	82 %
Myélocytes basophiles	2 %

L'enfant meurt dans une crise de dyspnée laryngée.

En résumé, la maladie a débuté par un mauvais état général, avec pâleur, anémie, faiblesse, douleurs osseuses. L'enfant présente des hémorragies génitales ; puis apparaît l'hypertrophie ganglionnaire avec augmentation du foie et de la rate. Le syndrome se complète par des épistaxis, des œdèmes, des ulcérations à fausses membranes sur les amygdales. La température s'élève ; plusieurs examens de sang révèlent une augmentation du nombre de globules blancs, avec prédominance de la grande cellule indifférenciée et une diminution du nombre des hématies.

OBSERVATION XV

Leucémie aiguë chez un garçon de 3 ans

Observation recueillie dans le service de M. NOBÉCOURT
par Mlle C. WACHI

(Thèse de Paris, 1924)

L'enfant L. N..., âgé de trois ans, vient consulter le 10 juillet 1923, parce qu'il maigrit et souffre du ventre.

Père et mère en bonne santé. La mère n'a pas fait de fausse couches. Quatre autres enfants bien portants.

L'enfant est né à terme et a toujours été bien portant jusqu'à il y a un mois. A ce moment l'enfant présente de nombreux ganglions dans les régions cervicales droite et gauche et se plaint de la gorge. On le soigne pour une angine. Il devient grognon, pâlit, maigrit, perd l'appétit ; sa voix prend un timbre rauque. Il commence à se plaindre de son ventre.

Les selles sont normales et régulières, mais l'abdomen aug-

ment de volume. Un médecin consulté pense à une tuberculose péritonéale. L'enfant continue à maigrir, vomit de temps en temps.

Il y a une douzaine de jours, la mère a remarqué, au niveau des téguments de l'abdomen et des membres inférieurs, l'apparition de taches ecchymotiques. Il y a huit jours, la température s'est élevée à 38°, oscillant depuis entre 38°2 et 38°5.

A l'examen on constate que l'enfant est très pâle, les muqueuses sont décolorées, l'abdomen est volumineux. On voit de nombreuses ecchymoses sur les membres inférieurs, les bras, les hanches, l'abdomen. On dirait que l'enfant a été roué de coups.

La rate est énorme, mesurant 18×9, son bord est dur. Le foie lui aussi est volumineux ; il mesure 20 cm. sur la ligne mamelonnaire, dépassant le rebord costal de 12 cm.

On constate la présence au niveau de la chaîne carotidienne, de chaque côté du cou, de nombreux ganglions roulant sous le doigt et dont le plus gros atteint le volume d'un œuf de poule. L'enfant semble avoir les oreillons, tant la région est déformée, sans toutefois de réaction inflammatoire locale. Il existe également de gros ganglions au niveau des aines et des aisselles ?

L'examen de la gorge montre des amygdales hypertrophiées et rouges, sans ulcérations ni fausses membranes.

Rien à signaler du côté des autres organes.

La réaction de BORDET-WASSERMANN est négative. La cuti-réaction à la tuberculine est également négative.

Examen de sang :

La coagulation capillaire se fait en trois minutes.

Globules rouges	4.080.000
Globules blancs	512.800
Hémoglobine	70 %

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles	1 %
Polynucléaires éosinophiles	1 %
Grands mononucléaires	49 %
Moyens mononucléaires	38 %
Lymphocytes	11 %

Très nombreuses cellules indifférenciées.

Quelques rares hématies nucléées de diamètre inégal.

Le 24 juillet : l'enfant a maigri considérablement. Les lèvres sont fendillées et saignent, présentant à la face interne un enduit diphtéroïde. Les amygdales sont grosses, recouvertes de fausses membranes ; la droite est ulcérée et saigne. On note de nombreuses taches purpuriques sur le corps. Le pouls bat à 160.

L'enfant ne présente rien à l'auscultation.

La rate a considérablement grossi et paraît repousser le poumon sus-jacent, ce qui explique la dyspnée que présente l'enfant.

Examen de sang :

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles	4 %
Polynucléaires éosinophiles	3 %
Grands mononucléaires	39 %
Moyens mononucléaires	43 %
Lymphocytes	10 %
Myélocytes	1 %

Très nombreuses cellules indifférenciées.

L'enfant a subi deux séances de radiothérapie des os longs. Le 1^{er} août, nous apprenons la mort de l'enfant.

OBSERVATION XVI

Leucémie aiguë chez un garçon de 13 ans

Par NOBÉCOURT, SEVESTRE et DUIHEM

(Soc. de Pédiatrie, 21 octobre 1919)

Un garçon de treize ans entre à l'hôpital le 29 septembre 1919. Depuis une quinzaine de jours, on a constaté une augmentation progressive des ganglions du cou, puis une dyspnée, qui, d'abord légère, s'est aggravée subitement.

Au moment de son entrée, il est en proie à une dyspnée intense. L'inspiration est pénible et sifflante ; il y a presque du cornage et un peu de tirage. En outre, on est frappé par un

oedème de la face, du cou, des creux sus-claviculaires, et par la dilatation des veines du cou. Le visage est cyanosé, notamment aux lèvres. Les yeux sont saillants. La palpation révèle quelques ganglions cervicaux, du volume d'un haricot ou d'une noix, un ganglion rétro-sous-angulo-maxillaire droit d'une dureté presque cartilagineuse. On sent, au-devant du cou, une véritable tumeur, qui a la forme de la thyroïde. Au niveau de la poignée du sternum, on constate une matité un peu agrandie et, à l'auscultation, une inspiration très rude, rappelant le cornage. M. DUHEM, à l'examen radioscopique constate au niveau du médiastin supérieur une masse opaque débordant largement le sternum, qui explique les phénomènes de compression et de stase dans les veines du cou.

Le foie et la rate sont normaux. Les amygdales sont grosses, blanchâtres, d'aspect lardacé. *Les testicules sont gros* ; chez cet enfant de 13 ans, ils ont le volume de ceux d'un adulte, bien que le pénis soit celui d'un enfant de son âge.

On pense naturellement à la *leucémie* ; mais l'examen du sang ne confirme pas ce diagnostic. Le nombre des hématies est normal : 5.604.000, avec 85 % d'hémoglobine. Il y a 10.600 leucocytes. La formule leucocytaire est normale : on compte pour 100,63 polynucléaires neutrophiles, 5 polynucléaires éosinophiles, 4 formes de transition neutrophiles, 1 grand mononucléaire, 25 moyens et petits mono, 2 lymphocytes. Les globules rouges sont normaux.

Il n'y a pas de syphilis ni de tuberculose. Les cuti-réactions à la tuberculine sont négatives. Le BORDET-WASSERMANN (H8) est négatif après réactivation.

Étant donnée l'importance des phénomènes de compression, en dehors de tout diagnostic, une indication urgente se pose : soulager le malade. M. DUHEM, sur ma demande, pratique la radiothérapie. A la suite d'une application sur le thorax et le cou d'une forte dose de rayons, l'oedème disparaît, le corps thyroïde reprend son volume normal, le malade respire librement.

Mais ce n'est qu'une amélioration symptomatique. La maladie continue d'évoluer. Nous voyons apparaître du purpura sous forme de pétéchies et des grandes ecchymoses cutanées. Le foie

grossit jusqu'à mesurer 19 cm. et dépasser le rebord costal de quatre travers de doigt. La rate augmente de volume, atteint 17 cm. de hauteur. Des ganglions apparaissent dans les aines et dans les aisselles. Les parotides s'hypertrophient et demeurent très dures. Les amygdales deviennent plus déchiquetées. Enfin la dyspnée reparait. L'enfant se cachectise et meurt, deux mois environ après le début des phénomènes, le 22 novembre.

Pendant cette évolution, le sang se modifie. Nous assistons à diminution progressive du nombre des globules rouges, qui tombent à 1.112.000. à l'élévation du nombre des leucocytes, qui montent passagèrement à 196.000, puis tombent à 28.800. De plus, nous constatons une énorme augmentation des éléments mononucléés, qui atteignent 94, 96, 95 %, il s'agit presque exclusivement de lymphocytes d'apparence normale. Les globules rouges sont peu modifiés ; il y a quelques hématies nucléées (6 % pour 100 leucocytes), normoblastes et mégablastes.

Nous avons donc pu caractériser, par ces modifications du sang, l'existence d'une *leucémie du type lymphatique*. C'est un exemple de forme médiastinale.

L'autopsie, pratiquée par M. TIXIER, montre des lésions de la lymphoecténie ; il existe une dissémination du tissu lymphoïde dans la plupart des organes, notamment dans le thymus et le médiastin.

OBSERVATION XVII

Un cas de leucémie suraiguë

Par D'HOTEL

(Société médicale de Reims, 15 avril 1908)

Julia S., 14 ans, réglée depuis deux mois, robuste jusqu'ici et sans antécédents pathologiques antérieurs. Fille d'une mère bien portante, 34 ans, d'une père, 33 ans, nerveux, éthylique, a eu ces temps derniers, en outre d'un refroidissement au moment des règles, des émotions et des frayeurs très vives.

Le 28 novembre, après une céphalée de quelques jours, elle est atteinte d'une épistaxis abondante, durant trente-deux heures, avec vomissements. Un tamponnement a arrêté cette hémorragie, mais les vomissements persistent ainsi que la céphalée et l'état nerveux.

Le 29, amélioration, l'appétit revient.

Le 31, trois jours après cette alerte, je visite la jeune fille qui est levée, demande à manger ; elle est d'une pâleur chlorotique avec souffle à la base, mais elle n'a aucune lésion d'orifice ; sa respiration est normale. Pas de ganglions ; le ventre est souple ; les fonctions intestinales régulières ; pas de température.

Le sécrétions nasales sont normales ; les gencives pâles, mais normales aussi.

Il semble qu'après un saignement de nez, si fréquent chez les jeunes réglées, la santé doive revenir ; mais le cinquième jour, sans qu'une autre hémorragie se soit produite, je suis appelé de nouveau.

La malade est alitée, de plus en plus pâle, nerveuse, ayant des spasmes, du mal de tête, des vomissements. Elle a, depuis douze heures, un écoulement de sérosité sanguine par le nez avec, aux gencives, le suintement roussâtre des leucocythémies à la dernière période.

Bientôt Julia S... tombe dans un coma où, progressivement la résolution musculaire se fait, les réflexes disparaissent, les pupilles deviennent inégales (est-ce une hémorragie cérébrale ?) durant que le suintement gingival se caractérise de plus en plus et que dans l'abdomen détendu on peut constater une tuméfaction considérable de la rate. Le foie paraît normal ; il n'y a toujours pas de ganglions et rien au corps thyroïde.

La mort a lieu après 15 à 20 heures de coma, neuf ou douze jours, si l'on compte la céphalalgie, après le début des accidents constatables, alors que la santé ne laissait rien à désirer.

A l'examen, le sang décoloré, jaune rouge, ne présente qu'une quantité très relative de gros leucocytes, mais par contre beaucoup de petits leucocytes mononucléaires. On note aussi un petit nombre de polynucléaires à noyaux unis. En outre, les globules sanguins sont altérés dans leur contour, d'aucuns semblent granuleux.

OBSERVATION XVIII

Surprises du diagnostic, méconnaissance et simulation des états leucémiques avec splénomégalie

Par J. SABRAZÈS

(*Journal Médical Français*, 1911, p. 529-532)

Une fillette d'une douzaine d'années, fatiguée, amaigrie, présente quelques taches purpuriques discrètes, puis des ménorragies suivies d'aménorrhée. On croit à un début de *tuberculose pulmonaire* et on l'envoie à la campagne dans une station thermale appropriée à son état. On pense d'autant plus à la tuberculose qu'elle est issue d'une mère phthisique, morte peu après la naissance.

Le père, rhumatisant, a eu des accidents spécifiques. Le passé de cette fillette cadre aussi avec ce diagnostic ; les antécédents personnels comprennent des bronchites, la coqueluche, des adénopathies cervicales, la rougeole, des amygdalites à cryptes, du nervosisme avec somnambulisme.

Quelques jours après l'apparition des symptômes qui ont fait soupçonner l'existence d'une tuberculose pulmonaire, l'état général de la malade, l'auscultation des poumons, paraissent confirmer ce soupçon ; on notait de la fièvre, des transpirations, de la dyspnée, une respiration rude et saccadée aux sommets. Il existait, de plus, de la tachycardie, de l'hypotension du pouls. Puis la faiblesse générale s'accuse tandis que les troubles de la sphère des poumons ne s'accroissent nullement. Les os sont alors douloureux à la pression ; les ganglions du cou et des aisselles augmentés de volume. L'ophtalmo-réaction à la tuberculine est négative. Nous examinons le sang et nous trouvons une lymphémie avec cellules macrolymphoïdes et nombreux lymphoblastes. L'urine contient beaucoup d'acide urique. Une diarrhée fétide, du méloëna, de la gingivite gangréneuse, du muguet, ont marqué la fin de la maladie qui s'est dénouée en un mois et demi.

Relevons les phénomènes saillants de cette histoire clinique. Essayons d'interpréter ce cas :

Une mauvaise hérédité, un passé pathologique des plus chargés ont soumis à de rudes épreuves les organes hématopoïétiques, en particulier l'appareil ganglionnaire qui, dès l'âge de cinq ans, subissait des oscillations de volume dans la région du cou. La maladie couvait sans doute depuis longtemps, lors de l'apparition des taches purpuriques. Dès lors, elle a évolué très vite. Mais la nature de la maladie ne se trahissait que par l'examen du sang. Le gonflement des ganglions et de la rate, la sensibilité des os à la pression appelait néanmoins cet examen. Une anémie à deux millions, avec valeur globulaire augmentée et passage de normoblastes dans le sang périphérique, la lymphémie lymphoblastique et macrolymphoïde, la raréfaction des globulins affirmaient ce diagnostic bien que le nombre des éléments blancs ne dépassât pas 45.500 par mme. Or, avant le recours aux recherches hématologiques, les phénomènes stéthoscopiques, les symptômes généraux, les commémoratifs évoquaient l'idée de tuberculose pulmonaire. Plusieurs de nos confrères avaient porté ce diagnostic. Leur pronostic, simplement réservé, ne correspondait certes pas à la réalité : une leucémie de cette nature comporte un pronostic fatal à brève échéance.

L'événement nous donna malheureusement raison.

Les lésions anatomo-pathologiques nous éclairent sur la possibilité d'une simulation de la tuberculose pulmonaire par la leucémie aiguë. Les infiltrations lymphadénoïdes au pourtour des bronches et dans les parois alvéolaires se traduisent par des modifications du son de percussion, du rythme respiratoire, du murmure vésiculaire (rudesse) fréquemment signalées dans ces cas ; la fièvre, l'amaigrissement, la toux, sont du domaine de l'une et de l'autre maladie. Les crachats sanguinolents, le purpura hémorragique, fréquents dans la leucémie aiguë, s'observent aussi dans la tuberculose.

Des pléiades ganglionnaires trachéo-bronchiques entretiennent aussi une toux d'irritation qui, à des degrés divers, ne manque jamais dans les leucémies.

A plusieurs reprises, nous avons vu confondre la leucémie aiguë avec la tuberculose à marche rapide. Ajoutons que la leucémie prédispose à la congestion œdémateuse des poumons et aux infections secondaires, entre autres, aux broncho-pneumonies parfois insidieuses, éapables, par conséquent, de donner le change sur leur véritable nature et de faire penser à une tuberculose en activité. Cette dernière coexiste exceptionnellement avec la leucémie.

OBSERVATION XIX

Par J. SABRAZÈS

(*Journal Médical Français*, 1911)

Un nourrisson de 9 mois, appartenant à une famille entachée de tuberculose, a une diarrhée verte accompagnée de fièvre et d'hypertrophie des ganglions cervicaux et inguino-cruraux. On croit à de l'entérite avec polyadénopathie. Cinq à six jours après, on constate une *éruption purpurique* avec prurit de la peau et des muqueuses, du meloena, de la surcharge uratique des urines. L'enfant non amaigri, est d'une *pâleur* extrême, la rate pointe. Il pousse des cris plaintifs. Il souffre de la tête qui est très sensible à la pression et tendue au niveau de la fontanelle antérieure. Il a une hyperesthésie généralisée, de la dyspnée, de la tachycardie. On songerait à une méningite tuberculeuse, n'étaient la diarrhée et l'état du sang. Celui-ci dénote une lymphémie (plus de 97 % de lymphocytes, avec prédominance des moyens et petits), de l'hyperleucocytose modérée (13.000 par mme.), une anémie au-dessous de la moyenne, la quasi-disparition des globulins, des tendances hémorragiques se manifestant aux points piqués par un écoulement surabondant, ne cédant qu'à l'application d'un pansement compressif. Le L. C. R. est hématique et lymphocytosique au même degré que le sang circulant ; il ne contient pas de bacilles de KOCH. L'enfant, soigné par le Dr. DE BOUCAUD, succombe huit jours après. Retenons donc ce fait de lymphocythémie aiguë qui simulait une entérite au début, une méningite à la fin.

Le diagnostic de leucémie lymphoïde s'impose après l'examen du sang. Jamais, même chez l'enfant, sauf dans la leucémie, le taux des lymphocytes ne s'élève à près de 98 %.

OBSERVATION XX

Un cas de leucémie aiguë chez une enfant de trois ans et demi sans manifestations bucco-pharyngées ayant évolué pendant 5 mois

Par MM. Léopold JAUBERT (d'Hyères) et
Jean LONGCHAMPT (de Toulon)

Le début de l'affection paraît remonter à janvier 1927. Le Dr. GASPÉRINI DE LA CRAU, d'Hyères, est appelé auprès de l'enfant à l'occasion d'une poussée fébrile de courte durée à allure grippale, au cours de laquelle notre confrère remarque une anémie prononcée. Il conseille d'exposer l'enfant au soleil et au bout de quelques semaines remarque une amélioration manifeste, la recoloration des téguments et la reprise de l'appétit. Celle-ci est malheureusement de courte durée. L'un de nous, appelé auprès de l'enfant au début de mars, constate une anémie déjà cireuse avec splénomégalie, accompagnée d'abattement, de vomissements et de douleurs dans les membres. Hésitant entre une leucémie et une anémie d'origine syphilitique, il prescrit un traitement par l'acétylarsan qui, à son tour, paraît amener une amélioration.

Mais à la fin d'avril, l'état général s'altère, quelques taches purpuriques font leur apparition.

Le 19 mai, amenés à revoir l'enfant, les symptômes constatés sont les suivants :

L'enfant est chétive, hypotrophique, d'une pâleur cireuse, jaunâtre, les téguments sont comme exsangues, diaphanes.

Sur la cloison et sur la narine droite on remarque une ulcération croûteuse, brunâtre à type d'ecthyma, saignant dès qu'on vient à toucher la croûte.

Les muqueuses sont décolorées. Les gencives blanches, laiteuses, ne présentent pas d'ulcérations.

Le liséré gingival en particulier, si souvent atteint, est net.

Les amygdales sont modérément hypertrophiées, mais pas davantage que le reste de la muqueuse buccale ne présente d'ulcérations.

La mère a remarqué cependant que l'enfant avait parfois du sang à la bouche.

L'abdomen est ballonné, tendu sans ascite appréciable. Le *foie* volumineux, déborde de trois travers de doigt le rebord costal. Le pôle inférieur de la *rate* dépasse les fausses côtes d'un doigt.

Les *ganglions* sont augmentés de volume, durs, mobiles, roulant sous le doigt. L'hypertrophie est d'ailleurs modérée. Elle porte surtout sur les ganglions cervicaux, dont les plus volumineux atteignent le volume du pois.

Le reste de l'examen est négatif.

Les antécédents sont les suivants :

Père et mère bien portants. La mère nourrit un enfant de deux mois et demi venu normalement et bien portant. Un des oncles de l'enfant, atteint d'une ostéite bacillaire, était dans la même maison qu'elle mais sans avoir de contact avec elle.

L'enfant est venue à terme, pesant 2 k. 300. Elle a été nourrie au sein jusqu'à 18 mois, a mis sa première dent à 7 mois, a parlé et a marché normalement. A 13 mois elle fut atteinte d'un croup qui a cédé à une injection de sérum antidiphthérique. A 2 ans et demi, présentant de l'obstruction nasale, elle a subi l'ablation des végétations adénoïdes.

L'échec du traitement spécifique, la splénomégalie, la polymicroadénopathie, les pétéchies, et la leucémie nasale nous font penser à la *leucémie*.

L'examen du sang confirme ce diagnostic :

Hématies	1.700.000
Leucocytes	60.000
Hémoglobine	40 %
Valeur globulaire	G=1,17
Anisocytose. Poïkilocytose.	

Formule leucocytaire :

<i>Cellules indifférenciées</i>	89,5 %
Lymphocytes	9 %

Polynéutro	1,5 %
Hématies nucléées	3 %

L'enfant succombe le 26 mai sans avoir présenté d'autres phénomènes pathologiques que ceux déjà signalés.

L'intérêt de cette observation paraît tenir aux deux faits suivants :

D'une part, à l'absence des manifestations bucco-pharyngées, celles-ci étant signalées, comme un des symptômes cliniques les plus constants de la L. A. ;

D'autre part, à la lenteur de l'évolution entrecoupée de deux rémissions passagères, tenant l'une à l'héliothérapie, l'autre à l'administration d'un traitement spécifique, évolution qui contraste avec la marche habituellement rapide et progressive dans la L. A. chez l'enfant.

OBSERVATION XXI

Un cas de leucémie lymphatique aiguë chez un nourrisson

Par M. FLORENCE, M. HOLSCLAW

(Arch. of Pediatrics, mars 1918)

Petit japonais de 11 mois, né à terme, de parents sains ; allaitement naturel, bien réglé, pas de troubles digestifs, pas de maladie. On le reçoit à l'hôpital pour des glandes au cou datant de 10 jours. On pensait à une simple lymphadénite. *Pâleur* de la face, respiration pénible et irrégulière ; muqueuses décolorées, *hémorragies gingivales*. Coryza avec fétidité de l'haleine. Langue saburrale. Amygdales rouges et gonflées. Polyadénopathie, *glandes volumineuses au cou*, dures, non fluctuantes. Râles disséminés de bronchite ; *ecchymoses* abdominales.

Foie volumineux. Rate palpable. Examen du sang :

Hémoglobine : 30 % ; Hématies : 3.200.000 ; Leucocytes : 100.000 (1 pôle pour 90 petits et 9 grands lymphos). Cultures négatives du sang, du mucus de la gorge et du nez. Un peu de fièvre. On fait le diagnostic de leucémie lymphatique aiguë. On a

pu observer l'enfant pendant 19 jours. La fièvre a présenté des oscillations entre 38° et 41° ; hyperthermie pendant quelques jours, puis défervescence, etc... Quand la fièvre montait, il y avait des vomissements et des selles odorantes. Grandes variations aussi dans le compte des globules du sang. Dans les *quatre derniers jours*, les *leucocytes tombèrent de plus de 100.000 à 9.600, 9.400, 13.800, 24.200* le matin d'une transfusion (58.40 quatre heures après la transfusion).

Après avoir essayé les rayons X, on fit une transfusion de 12 cc. de sang maternel, le 19^e jour. Mort 4 heures après.

Autopsie : Cœur très pâle, maigre, sans lésions valvulaires ; une hypostase pulmonaire ; rate peu volumineuse : 6,1×3,9×2 cm. Foie ayant 14×10×42 cm.

Au microscope : Myocardite subaiguë et chronique avec dégénérescence graisseuse, œdème pulmonaire avec desquamation sans foyers de broncho-pneumonie ; dégénération graisseuse du foie ; dégénération parenchymateuse des tubuli du rein avec foyers de lymphocytes.

OBSERVATION XXII

Un cas de leucémie myéloïde chez un nourrisson

Par J.-H. MASON KNOX

(*Amer-Journal of Diseases of Children*, juin 1916)

Fillette de neuf mois, israélite, reçue le 11 juillet 1913 au Thomas Wilson Sanitarium. Père, 36 ans ; mère, 33 ans ; bien portants. Ils ont perdu quatre enfants en bas-âge (un de scarlatine, trois de maladie estivale). Pas de syphilis ni tuberculose. Habitation salubre. Naissance normale. Poids 3.400 gr. Au sein pendant les 6 premiers mois, l'enfant a pris ensuite une mixture lactée. Pas de maladie, accroissement normal. Il y a 15 jours, refroidissement suivi d'amélioration rapide. Il y a 5 jours, nausées et vomissements, puis diarrhées, fièvre, toux persistante.

Assez bonne apparence, pâleur, poids de 7 kilos environ.

Rien de notable au poumon, au cœur, au ventre ; pas d'engorgement ganglionnaire. Fièvre à 39°. Nausée et vomissement. Cutiréaction à la tuberculine négative. Aggravation progressive. L'examen du sang donne : 200.000 leucocytes. Douze jours après l'entrée, l'enfant eut des convulsions et succomba.

Pas d'autopsie. Parmi les leucocytes, on trouve un grand nombre de myélocytes de la moelle des os (leucémie aiguë myélogène).

Anémie secondaire modérée ; le nombre des hématies n'est pas diminué ; peu de globules rouges à noyau.

Il s'agit bien d'une leucémie aiguë myéloïde, forme aiguë ; la formule sanguine rappelle la leucémie myéloïde chronique avec pourcentage élevé de lymphocytes (dû à l'âge du sujet).

On n'avait pas encore vu de malade aussi jeune dans la forme myéloïde de la leucémie, le plus jeune avait 4 ans. Outre le jeune âge du sujet, il faut relever la rapidité extrême de la maladie (moins de 3 semaines). *Pas d'autres symptômes que les troubles digestifs.*

OBSERVATION XXIII

*Un cas de Xanthome compliqué de leucémie lymphatique
chez un enfant*

Par O. NAGAHARA

(The Journal of Oriental Medicine, août 1924)

Ce cas intéressant provient de la Clinique d'enfants du « Dai-
ren Hospital » (Mandchourie).

Garçon de 17 mois, le plus jeune des sept ; un frère et une
sœur atteints comme lui de xanthome. Parents sains ; le père
fut traité pour gonorrhée. Pas de psychose ni tuberculose dans
la famille.

Né à terme, nourri au sein maternel, l'enfant a mis sa première
dent à 7 mois. Le xanthome a débuté en août 1922 par le sommet,
puis sur le côté gauche de la tête avant de se répandre sur toute
la surface de cette partie du corps. Fièvre à partir du 5 mars 1924

(39°), toux légère, hypogastre gonflé, face pâle. Taille moyenne. Pouls 120, respiration 35. Température 38°1. Dimensions des taches allant d'une tête d'épingle à un grain de soja ; forme circulaire ou ellipsoïde, bords très marqués, surface saillante mais lisse ; couleur jaune clair en général, parfois orange ou d'un jaune brun foncé. Nombreux éléments sur le front, les régions jugales et temporales, plus rares en arrière. L'éruption n'a pas respecté les conjonctives. Au milieu de la paupière supérieure gauche se voient trois taches et deux sur la narine droite. Taches jaunes sur les lobules auriculaires. Les dents ne présentent pas d'érosions d'HUTCHINSON. Plusieurs taches sur le cou. Sur la poitrine et le dos on compte une vingtaine d'éléments. Sur les côtés, quelques taches d'un rouge brun.

Un peu de fièvre, la toux augmente ; pâleur et maigreur ; augmentation du volume du ventre. Le 21 avril, le foie dépasse les côtes de 4 cm., la rate dépasse de 8 cm. Le 27 avril, œdèmes des paupières, des pieds et des jambes. Le 30, épistaxis abondante. Mort le 1^{er} mars.

PIRQUET et B.-W. négatifs.

Examen du sang :

Le 12 avril : 4.152.000 hématies, hémoglobine 35 % ; 17.400 leucocytes (54 petits lympho, 10 grands, 33,2 polynucléaires).

Nouvel examen : 3.280.000 G. R. ; 466.600 leucocytes ; 16 % d'hémoglobine (65 petits lymphocytes, 12 grands, 16 polynucléaires).

L'examen histologique des taches montre la présence de la cholestérine. Cholestérinémie (138 milligrammes pour 1000 cc. de sang).

L'autopsie a montré la splénomégalie, le gonflement des ganglions, l'hémorragie des muqueuses intestinale et stomacale, du péricarde, des plèvres, de la vessie, une pneumonie hémorragique à gauche, une dégénération du cœur, du foie et des reins.

OBSERVATION XXIV

(POLLMANN)

Enfant sexe féminin, née à terme de mère saine, dont le sang était normal. Présente dès la naissance des taches purpuriques sur le corps. Crie mal. Ne tette pas. Rapidement pâleur, cyanose des lèvres, température élevée, mort. Foie et rate très gros. Pas de ganglions.

G. R. : 2.500.000 ; G. B. : 112.000 ; tous sont des cellules indifférenciées.

OBSERVATION XXV

(NOBÉCOURT)

Enfant 12 ans et demi, après hémorragie génitale, présente douleurs dans les membres inférieurs, puis adénopathies cervicales qui augmentent progressivement, sans fièvre ni angine. Amaigrissement, augmentation du volume du ventre.

A l'examen : pâleur cireuse, visage bouffi. Ganglions cervicaux, axillaires, inguinaux fermes, indolores et hypertrophiés.

Échymoses, gros foie, grosse rate, pas d'ascite. Pas de fièvre. Cœur et poumons normaux. L'examen du sang montre :

G. R. : 1.110.000 ; G. B. : 32.600 ; H. : 70 % ; V. G. : 3,5 ; 94 % d'éléments non granuleux, 84 % de grands mononucléaires à noyau clair, à protoplasma basophile rappelant la cellule indifférenciée. On pense à une leucémie aiguë mais peu à peu le malade s'améliore, les lésions sanguines disparaissent et on assiste à la guérison.

OBSERVATION XXVI

(MÉRY et WEIL-HALLÉ)

Enfant de 7 ans, entre pour une angine à fausses membranes survenue trois jours après ablation des amygdales.

L'opération a été suivie d'une hémorragie importante.

Voix rauque, gêne respiratoire, dyspnée, teint blafard. On l'admet aux diphthéries et on pratique une injection de 40 centimètres cubes de sérum. Température 39°. Ganglions, foie et rate hypertrophiés. Ensemencement ne montre que des cocci.

Sang: G. R. : 1380.000 ; G. B. : 5.000 ; 82 % *cellules indifférenciées*.

OBSERVATION XXVII

(Mlle CONDAT)

Fille de 14 ans, présente anémie grave, pâleur, adynamie profonde coïncidant avec l'apparition des premières règles. Légère épistaxis et mélena peu abondant. On pense à anémie pernicieuse (pas de rate, ni ganglions, ni purpura).

Sang : G. R. : 540.900 ; G. B. : 180.000 ; *presque uniquement cellules indifférenciées*. Mort rapide.

OBSERVATION XXVIII

(Mlle CONDAT)

Germaine B..., 6 ans, présente un gonflement parotidien qui disparaît rapidement et fait porter le diagnostic d'oreillons. Sur le corps on note une éruption suspecte qui a été cataloguée varicelle mais peut être trace de leucémides. Température oscille entre 37° et 39°.

-Le ventre est ballonné, le foie et la rate sont gros, pas de ganglions. L'enfant avait été en contact avec une femme morte bacillaire à une époque où elle-même avait la coqueluche. Le diagnostic fut celui de granulie. L'autopsie montra qu'il s'agissait d'une leucémie aiguë.

OBSERVATION XXIX

(ZIEGLER et JOCHMANN)

Enfant 15 ans, se plaint brusquement de douleurs en ceinture,

constriction thoracique, vomissements, extrême faiblesse, dyspnée, fièvre, défaillance cardiaque.

On note une augmentation de la matité cardiaque qui s'accroît rapidement et on diagnostique une péricardite.

La ponction retire 700 gr. de liquide hémorragique. Mort en quinze jours *sans hémorragies, ni ganglions, ni splénomégalie.*

G. R. : 1.640.000 ; G. B. : 340.000 ; 70 % myélocytes et *quelques C. I.*

OBSERVATION XXX

(DUVOIR et PHILIPPE)

Gabrielle A..., 3 ans, présente diarrhée verte avec gingivite. Un médecin appelé diagnostique une infection intestinale et prescrit un collutoire cocaïné. Huit jours après l'enfant tombe *brusquement dans le coma* et meurt en trois heures. Le médecin, devant une symptomatologie terminale et une mort qu'il ne s'expliquait pas, émet l'hypothèse d'un empoisonnement et demande l'autopsie. On trouve les amygdales normales, les gencives sont tuméfiées, la langue recouverte d'un enduit brunâtre. Les poumons, le cœur, l'intestin présentent des taches ecchymotiques sous-séreuses. L'intestin qui contenait du sang présente une hypertrophie nette des follicules lymphatiques. Le foie pèse 730 gr. Il y a une légère splénomégalie. On constate la présence d'hémorragies cérébrales multiples expliquant la mort. Le sang contenait de nombreux éléments blancs, en majorité de grands mononucléaires à protoplasma basophile. L'examen histologique des viscères montrait nettement qu'il s'agissait d'une leucémie aiguë.

OBSERVATION XXXI

(ROLLESTON H.-D., CANTAB M.-D., LOND F. R. C. P.)

Enfant de 5 ans, après chute sur le dos se met à souffrir de la colonne vertébrale. Incapable de se tenir debout, ou de s'asseoir, contracture des muscles des gouttières vertébrales. Bon aspect

général, pas d'abcès lombaire, ni du psoas, quelques petits ganglions durs dans l'aîne et l'aisselle. Malgré le repos, la douleur continue et la température est irrégulière. On pense à une bacillose aiguë, on met un corset plâtré, bien que les radios n'aient rien montré. Cinq semaines après on enlève le plâtre, la raideur et la douleur ont disparu au niveau de la colonne dorsale mais l'enfant souffre des deux hanches. On pratique une double extension continue. En même temps, l'enfant devient *pâle*, la face est bouffie et œdémateuse. Le *foie est gros*, mais la rate non augmentée de volume. Surviennent alors des *épistaxis* abondantes suivies d'hématémèses et le sang montre :

G. R. : 830.000 ; G. B. : 14.800 ; 80 % de grands lymphocytes. Mort en trois mois.

L'autopsie ne montre ni tuberculose, ni tumeur osseuse mais on trouve des lésions typiques de leucémie aiguë.

OBSERVATION XXXII

Un cas de leucémie aiguë chez un nourrisson

Par Lawrence WELD SMITH

Garçon de 6 semaines, parents italiens sains, trois autres enfants bien portants ; pas de fausse couche ; pas de tuberculose, de syphilis, de maladie du rein ou du sang dans la famille.

Né à terme après accouchement normal, l'enfant a été nourri au sein. Poids initial supérieur à 4 kilos. Pas d'infection. A trois semaines : vomissements, selles vertes, perte de poids. On a pensé à la dyspepsie ; pas d'amélioration avec les divers moyens employés contre ces troubles digestifs. On note la présence de *ganglions axillaires* qui, d'après la mère, existaient dès la *naissance*, mais ils ont grossi jusqu'à acquérir le volume d'une noix. *Splénomégalie*.

Enfant pâle, de couleur gris jaunâtre, geignant ; muqueuses décolorées. Quelques *taches purpuriques* disséminées sur le corps et sous l'aisselle gauche. Souffle à la base du cœur. La rate rem-

plit les 2/3 de l'abdomen ; elle est dure et arrondie. *Foie* un peu augmenté. Engorgement de tous les ganglions accessibles (le plus gros, dans l'aisselle gauche, comme une grosse noix).

Examen de sang :

A six semaines	189.000 leucocytes
A sept semaines	201.000 leucocytes
A huit semaines	30.000 leucocytes

Le chiffre des hématies aux âges correspondants était de 2.624.000 ; 1.440.000 ; 90.000.

Formule leucocytaire :

Grands lymphocytes	22 %
Petits lymphocytes	69 %

Pendant les deux semaines que l'enfant a été en observation, son état a empiré de plus en plus, la rate arrivant à remplir l'abdomen ; le ganglion axillaire atteignant le volume d'un gros œuf de poule, la fièvre s'accroît. Mort subite à deux mois par pneumonie terminale. Pas d'autopsie.

OBSERVATION XXXIII

Sur la leucémie congénitale et familiale

Par G. MACCIOTA

(*Rivista di Clinica pediatrica*, juin 1928)

L'auteur rapporte la relation de leucémies survenues dès les premiers mois de la vie chez des enfants d'un même ménage. Il a observé deux groupes de cas de ce genre. Dans le premier, les cinq enfants d'un même ménage furent tous atteints de L. A. Dans le second, sur huit enfants, les quatre aînés furent indemnes et les quatre derniers frappés ; dans ce dernier groupe on peut dénombrer de 130.000 à 186.000 lymphocytes ; une autopsie montra la dégénérescence lymphoïde de la moelle osseuse, l'infiltration lymphocytaire du foie en outre dégénéré en altération vacuolaire, la sclérose conjonctive de la rate, et encore plus du

thymus, du pancréas (pancréatite intersticielle) et des surrénales ; très nombreuses rates accessoires de différents volumes. Aucune étiologie autre que la notion de la familiarité n'a pu être décelée ; en particulier, la syphilis et la tuberculose n'étaient pas en cause.

E. APERT,

(*Le Nourrisson*, mars 1931, p. 132).

OBSERVATION XXXIV

Monocytose aiguë, Leucémie monocyttaire

Par ANNES DIAS (Porto Alegre, Brésil)

(*Revue Sud-Américaine de Médecine et de Chirurgie*,
tome I, n° 1, janvier 1930)

L'auteur relate l'observation d'une fillette de 6 ans qui présentait, en septembre 1928, une angine nécrotique aiguë fuso-spirillaire ; puis surviennent des épistaxis, des poussées fébriles, une anémie progressive. En octobre, l'examen du sang indiquait 1.360.000 globules rouges, avec 3.750 blancs avec mononucléose ; le 9 novembre, 840.000 globules rouges avec 15 % d'hémoglobine, et 4.030 blancs avec mononucléose, quelques myélocytes et hématies nucléées. L'examen attentif des leucocytes montra un pourcentage de monocytes de 48,5 %. La mort survient le 15 décembre en dépit d'une transfusion. A noter que, le 11 novembre, la recherche des spirilles dans l'urine s'était montrée positive.

Dans ce cas, le caractère pernicieux de l'anémie est indiscutable ; la proportion élevée de monocytes, jointe à la leucopénie et aux autres altérations leucocytaires, permet de poser le diagnostic d'état subleucémique ; l'évolution aiguë de la maladie, le caractère des modifications sanguines, l'association des phénomènes nécrotiques bucco-pharyngés, la diathèse hémorragique amènent au diagnostic clinique de leucémie aiguë monocyttaire.

A ce propos, D. reprend l'histoire des monocytes et monocy-

tozes, des monocytoses leucémiques et aleucémiques, des relations de la leucémie aiguë et de l'angine néerotique. Il expose la question d'actualité de l'angine monocytaire.

« L'angine monocytaire peut être le prélude d'une leucémie aiguë. Souvent il s'agit d'une angine de VINCENT. Celle-ci est due à un spirochète et non pas à une association fuso-spirillaire. Bacille fusiforme et spirochète de VINCENT sont deux aspects d'un même micro-organisme.

« Il semble exister une relation de cause à effet entre certaines leucémies aiguës et certains agents pathogènes. La réaction monocytaire semble moins dépendre de la constitution de l'individu que de la nature du germe en cause. Les cas de leucémie aiguë consécutive à l'injection des arsénobenzènes semblent dépendre de la réactivation des tréponèmes plutôt que de l'action toxique desdits médicaments ».

CONCLUSIONS

1° La leucémie aiguë se caractérise avant tout par sa formule hématologique spéciale avec prédominance de globules blancs anormaux non encore évolués, les cellules embryonnaires ou cellules indifférenciées.

2° De toutes les leucémies, c'est la leucémie aiguë qui semble être de beaucoup la plus fréquente chez l'enfant, probablement à cause de la grande facilité avec laquelle les organes hémolympopoïétiques mettent en liberté les cellules jeunes.

3° La leucémie aiguë de l'enfant se présente souvent avec une allure clinique qui sent l'infection. Certaines des observations publiées rapprochées de quelques faits de pathologie comparée permettent même de penser qu'elle a peut-être son origine dans une infection spécifique due à un agent du groupe des spirochètes.

De plus, le fait que la leucémie aiguë de l'enfant est parfois observée par série, plusieurs faits étant réunis à la fois dans une même région, permet de penser que cette affection est, dans une certaine mesure, épidémique.

4° La leucémie aiguë a chez l'enfant des aspects très variés, avec prédominance de l'angine, de purpura, de l'anémie et est assez fréquemment surtout spléno-hépatomégalique.

5° Au point de vue du diagnostic différentiel on devra penser aux syndromes atypiques ou frustes, aux formes-limites de leucémie aiguë les paraleucémies, qui comprennent certaines anémies infantiles avec cellules indifférenciées et certaines agranulocytoses.

6° L'examen hématologique seul apporte la certitude. Encore est-il prudent de faire quelques réserves sur la spécificité absolue de la formule cellulaire, certaines anémies infantiles pouvant s'accompagner de prolifération de cellules souches sans que l'évolution ultérieure se fasse vers la leucémie confirmée, la guérison complète pouvant survenir.

7° S'il n'existe actuellement aucun traitement de la leucémie aiguë infantile, peut-être dans les formes prises au début, la radiothérapie est-elle utile. Il faut au contraire s'en abstenir dans les formes confirmées.

Vu : *Le Doyen,*

BALTHAZARD.

Vu : *Le Président de Thèse,*

LEREBOULLET.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER,

Le Recteur de l'Académie de Paris,

CHARLETY.

BIBLIOGRAPHIE

ACHARD et LEBLANC (A.). — Deux cas de leucémie aiguë.

Arch. des mal. du cœur, juillet 1918.

AUBERTIN (Ch.). — Origine myélogène de la leucémie

aiguë. *Semaine médicale*, 14 juin 1905.

AUBERTIN (Ch.). — Le chlorome. *Monde médical*, 15 jan-

vier 1929.

AUBERTIN (Ch.). — Diagnostic clinique de la leucémie

aiguë. *Journal médical français*, 1922.

AUBERTIN (Ch.) et BOSVIEL (Gr.). — Quatre cas de leu-

cémie observés à l'hôpital Saint-Louis. *Bull. et Mém.*

de la Soc. Méd. des Hôp., 11 janvier 1924.

AUBERTIN et BOSVIEL (Gr.). — Contribution à l'étude de

la leucémie aiguë. Forme suraiguë. *Arch. des mal.*

du cœur, 1923.

AUBERTIN (Ch.), LÉVY (Robert). — Agranulocytose et les

syndromes agranulocytaires. *Arch. des mal. du cœur*,

1928.

BABONNEIX et TIXIER (L.). — La leucémie chez le nour-

risson. *Arch. de médecine des enfants*, 1909.

BAUDOIN et PARTURIER. — Complications nerveuses des

leucémies. *Revue neurologique*, 15 juin 1910.

- BÉZY. — Un cas de leucémie aiguë mortelle chez une fillette de 7 mois. *Arch. de médecine des enfants*, 1915.
- BLANCO (L.-V.). — Forme atypique de leucémie lymphatique de l'enfance. *Arch. de médecine des enfants*.
- BONNAMOUR. — Leucémie avec épanchement myéloïde. *Lyon médical*, 1911.
- BORCHHARDT. — Ubergang von agranulocytosè in myeoblas ten Leukamie. *Med. Klin.*, 7 mars 1930.
- BORGSON et WAGENER (H.). — Changes in the eye in Leukemia. *Ann. J. of Med. Sciences*, 1929.
- BOUDET (G.). — La leucémie aiguë. Etude anatomo-clinique. *Thèse de Paris*, 1910.
- BRESLING (L.-J.). — A case of acute lymphatic leukemia death in five weeks. *Canada N. Ass. J.*, Toronto, 1926.
- BROUSSOLLE (J.). — La leucémie aiguë. Etude biologique de la cellule indifférenciée. *Thèse de Paris*, 1921.
- BROUSSOLLE (J.). — Diagnostic hématologique de la leucémie aiguë. *Journal médical français*, 1922.
- CHAUFFARD et Mlle BERNARD. — Anémie pernicieuse ictérigène terminée par leucémie myéloïde aiguë. *Presse médicale*, 3 juillet 1924.
- CAILLIAU (F.). — Les lymphodermies et myclodermies. *Ann. d'anat. pathol.*, tome VI, janvier 1929.
- CERFOFLIA (V.). — La leucemie acuta nei bambini. *Gazz. internaz. med. chir.*, Napoli, 1924.
- CHALIER et BRISSAUD. — Un cas de leucémie myélogène aiguë. *Revue internationale méd. chir.*, Paris, 1917.
- CHEVALLIER (P.). — Les leucémies aiguës. *L'Hôpital*, novembre 1926.

- CHEVALLIER (P.). — Adénolymphoïdite aiguë bénigne avec hyperleucocytose modérée et forte mononucléose. *Revue de pathologie comparée et d'hygiène générale*, 1928.
- CHEVALIER (P.). — La maladie de Werner-Schultz. *Le sang*, n° 3, 1929.
- CLERC (A.), DESCHAMPS (P.-N.) et STIEFFEL. — Agranulocytose et leucoblastome aleucémique. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. de Paris*, 4 mars 1927.
- CLERC (A.) et WEIL (P.-Emile). — Les syndromes généraux en pathologie sanguine. *Semaine médicale*, 6 avril 1910.
- COLARD. — La leucémie aiguë chez l'enfant. *Thèse de Paris*, 1924.
- COMBY. — Leucémie lymphatique aiguë infantile. *Arch. de médecine des enfants*, 1913.
- CONDAT (Mlle). — Leucémie aiguë chez l'enfant. *Arch. de médecine des enfants*, mai 1923.
- CONSTANTINI (J.). Contributo allo studio delle leucemia acuta. *Reform. med.*, Napoli, 1917.
- COYON (Am.) et LAVEDAN (J.). — Sur un cas de leucémie aiguë à cellules indifférenciées. *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp.*, 18 fév. 1921.
- DARVEY (J.-B.) et WHITBY. — Difficultés du diagnostic des leucémies aiguës. *The Lancet*, London, 18 juin 1927.
- DÉDICHER. — Atypical case of acuta leukœmia. *Morsk. Mag. f. Lacgevidensk.*, Kristiania, 1918.
- DENECHAU et GORY. — La leucémie aiguë. Ses aspects

- cliniques et son diagnostic. *Bulletin médical*, Paris, 1924.
- D'HOTEL. — Un cas de leucémie aiguë. *Soc. Méd. de Reims*, 15 avril 1908.
- DIAS-ANNES. — Monocytose aiguë ; leucémie monocyttaire. *Revue Sud-Américaine de méd. et de Chir.*, Paris.
- DI GORGLIENO (C.). — La leucemia acuta. *Folia medic.*, Napoli, 1916.
- DIMITRESCO-MANTE. — Sur un cas de leucémie aiguë à cellules indifférenciées avec anémie du type aplastique et leucémides nécrosées. *Arch. des maladies du cœur*, 1928.
- DUVOIR et PHILIPPE. — Mort suspecte d'un enfant de trois ans au cours d'une leucémie aiguë. Etudes d'anat. path. d'hémor. céréb. d'un caractère particulier. *Ann. de médecine légale*, 14 décembre 1925.
- EASON. — Acute lymphatic leucocythemia following trauma of bones. *The Lancet*, 1918.
- ELLERMANN. — *Revue danoise de biologie*, 15 décembre 1920 et 2 juin 1921.
- FAREL. — Leucémie avec hémorragie cérébrale. *Irish Journal of Med. Sciences*, Dublin, novembre 1922.
- FAURÉ-BEAULIEU et BARBÉ. — *Soc. méd. des Hôp.*, Paris, 3 juin 1927.
- FIESSINGER (N.) et BROUSSOLLE (J.). — Etude biologique de la cellule indifférenciée de la leucémie aiguë. *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp.*, 18 février 1921.
- GAILLARD et GENDRON. — Leucémie aiguë avec énorme tuméfaction des gencives sans hémorragies. *Bulletin et Mém. de la Soc. méd. des Hôp.*, 1910.

- GASPARRINI. — Contr. à l'étude de la leucémie aiguë lymphatique. *Policlini*, Roma, 1919.
- GHIRON (M.). — Variete clinische della leucemia acuta. *Policlini*, Roma, 1923.
- GILBERT et WEIL (P.-Emile). — Contr. à l'étude de la leucémie aiguë. *Arch. de méd. expér.*, mars 1899.
- GILBERT et WEIL (P.-Emile). — *Arch. de méd. expér.*, mars 1904.
- GIRAUD (P.) et ZUCCARELLI (J.). — Un cas de leucémie aiguë avec 2.500 leucocytes et 51 % de cellules indifférenciées. *Com. Méd. des Bouches-du-Rhône*, 29 juin 1923.
- GIROUX (L.) et VERDIER (M.). — Un cas de leucémie aiguë à forme pleurétique. *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp.*, 1918.
- GORY (R.). — Contr. à l'étude clinique de la leucémie aiguë. *Thèse de Paris*, 1924.
- GORY (R.). — Le diagnostic des leucémies aiguës. *Arch. méd., Angers*, 1924.
- GOUGET et PFEFFEL (Mlle). — Leucémie aiguë à forme pleurétique. *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp.*, Paris, 1914.
- GUNewardENE. — Un cas de leucémie aiguë avec nodosités du cuir chevelu. *British Journal of Children's Diseases*, 1920.
- HALL (A.-J.). — A case resembling acute lymphatic leukemia ending with complete recovery. *Proc. of the Royal Soc. of Med.*, London, 1915.
- HALLÉ (J.) et GARNIER (P.). — Leucémie aiguë à formes de purpura fulminans. *Pédiatrie*, août 1930.

- HAUSEMANN (VON D.). — Un cas de leucémie aiguë. *Med. Klin.*, Berlin, 1919.
- KOLSCLOW (FL.-M.). — Un cas de leucémie lymphatique aiguë avec autopsie. *Arch. of Pediatrics*, mars 1918.
- HORWITT (S.). — Leucémie aiguë myéloblastique. *Arch. of Pediatrics*, décembre 1922.
- HUTINEL (J.) et MARTIN (R.). — Leucémie aiguë à forme d'hémogénie. Mort brutale par complication cérébrale. *Bull. de la Soc. de Pédiatrie de Paris*, juin 1919.
- INABA et CHASKI. — *Amer. Journal of Diseases of Children*, mai 1918.
- JAUBERT (L.) et LONGCHAMPT (J.). — Un cas de leucémie aiguë chez un enfant de trois ans et demi sans manifestations bucco-pharyngées ayant évolué pendant 5 mois. *Bull. Soc. de Pédiatrie de Paris*, 17 avril 1928.
- KNOX (J.-H. Mason). — Un cas de leucémie myéloïde aiguë chez un nourrisson. *Amer. Journal of Diseases of Children*, juin 1916.
- LAUNOY et LÉVY-BRUHL. — *Annales de l'Institut Pasteur*, mai 1914.
- LAVEDAN (J.). — Contr. à l'étude hématol. de la leucémie embryonnaire. *Thèse de Paris*, 1922.
- LECÈNE. — Chlorome de l'extrémité sup. de l'humérus traité par la résection étendue. *Soc. chir.*, 30 novembre 1927.
- LEREBOULLET (P.) et BOULANGER-PILET. — La leucémie aiguë chez l'enfant. *Paris Médical*, 3 novembre 1923.

LEREBoullet (P.) et CHABROL. — *Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 14 novembre 1913.

LESNÉ, CLÉMENT (Robert) et BARUK (H.). — Deux cas de leucémie aiguë chez l'enfant. *Bull. de la Soc. de Pédiatrie de Paris*, 17 juin 1924.

LESNÉ, HÉRAUX, BENOIST et CORBILLON (Mlle). — Un cas de testicules leucémiques. *Bull. Soc. de Pédiatrie*, 15 mai 1928.

LEWÈRGNE (De), ABEL et DEBENEDETTI. — Tumeur du médiastin antérieur et type clinique de la leucémie aiguë. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp.*, 31 janvier 1930.

LEWIN (A.-E.). — Die prodromale latente Periode in einem eigenartigen Yerlanfenten. Falle Von Akuter Myolose. *Zeit. f. Klin. Med.*

MASSOT, TRISTAN et CAUDIÈRE. — Leucémie aiguë opérée pour une appendicite. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1924.

NAGAHARA (O.). — Un cas de xanthome compliqué de leucémie lymphatique chez un enfant. *The Journal of Oriental Medicine*, août 1924.

NANTA et LOUBET. — Un cas de leucémie lymphatique aiguë. *Folia hæmatologica*, août 1913 (In *Arch. de méd. des enfants*, 1914).

NOBÉCOURT (P.). — Clinique médicale des enfants. Affections des organes hëmo-lymphopoiëtiques et du sang, p. 107 et 129, 1931.

NOBÉCOURT (P.), GIRAUD et RICHET (Ch.) fils. — Syndrome clinique intermédiaire entre l'anémie pernici-
T. V. D. 9

- cieuse aiguë et la leucémie aiguë. *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 21 juin 1918.
- PAISSEAU (G.) et ALCHECK (E.). — Un cas de leucémie aiguë aplastique à cellules indifférenciées. *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp.*, 4 novembre 1921.
- PÉHU (M.) et CHALIER (Jh.) — Deux cas de leucémie aiguë infantile à formule sanguine anormale. *Arch. de méd. des enfants*, 1914.
- PISSAVY (A.), BERNARD (Mlle S.) et SALMON (M.). — Rapports de la leucémie aiguë avec la tuberculose. *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp.*, 6 juillet 1923.
- PISSAVY. — Un cas de leucémie aiguë. *Soc. méd. des Hôp.*, 1923.
- POLLMANN. — Ein Fall Von Leukämie bei Neugeborenen. *Munch. Med. Woch.*, 11 janvier 1898.
- PORTU-PEREYXA (E.). — Deux cas de leucémie aiguë. *Arch. latino-amér. de Pédiatrie*, janvier 1928.
- QUENTIN et AUBERTIN. — Sur un cas de leucémie aiguë atypique dans ses caractères cliniques et son évolution ; leucémie et tuberculose. *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp.*, 18 janvier 1924.
- REYNE. — Altération de la peau et des muqueuses dans l'agranulocytose. *Dermat. Worch.*, 30 novembre 1929.
- RIEUX. — Traité d'hématologie clinique, Doin, éditeur, 1924.
- RIVALIER (E.) et HARTMANN (E.). — Trois cas de leucémie aiguë. *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp.*, 20 avril 1923.

- ROCH et MOZER. — Lymphomatose médullaire aiguë aleucémique. *Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 1926.
- ROSS. — Trois cas de leucémie aiguë. *The Lancet*, 1916.
- ROUSSEAU, DECELLE et RIVET. — Un cas de leucémie aiguë. *Progrès médical*, Paris, 1912.
- SABRAZÈS (J.). — A propos de la leucémie aiguë. *Arch. des mal. du cœur*, 1921.
- SABRAZÈS (J.). — Surprises du diagnostic, méconnaissance et simulations des états leucémiques et pseudo-leucémiques avec splénomégalie. *Journal médical français*, 1911.
- SCHEAFER (Rudolf). — Zur differential diagnose des agranulocytose. *Deutsch Arch. f. Klin. Med.*, mai 1926.
- SERGEANT (E.), MIGNOT et KOURILSKY. — Leucémie aiguë avec lymphadénie et syndr. médiastinal. *Semaine des Hôp. de Paris*, 1926.
- SICARD (J.-A.), ROGER (H.) et KINDBERG (L.). — Leucémie aiguë avec spirochétose urinaire et viscérale. Séro-diagnostic ictéro-hémorr. positif de Martin et Pettit. *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp.*, 11 octobre 1918.
- SMITH (L.-W.). — Un cas de leucémie aiguë chez un nourrisson. *Amer. Journal of Diseases of Children*, Chicago, février 1921.
- STEINHAUS. — Leucémie aiguë lymphocytaire chez un enfant de deux ans. *Journal médical de Bruxelles*, 1912.
- STERBERG. — Über akute leukämie. *Wien Med. Wochenschr.*, 1920.

- TURK. — Maladies inf. et atrophie du système granulocytaire. *Wiener Klin. Woch.*, 1907.
- UGON (Ar.). — Un nuevo caso de leucemia aguda. *Arch. latino-amér. de pédiatrie*, Buenos-Aires, 1925.
- VEEDER (B.-S.). — Leucémie aiguë lymphatique chez un nourrisson avec 1.330.000 leucocytes. *Arch. of Pediatrics*, janvier 1911 (in *Arch. de méd. des enfants*, 1923).
- WACHI (Mlle C.). — Leucémie à grande cellule indifférenciée chez l'enfant. *Thèse de Paris*, 1924.
- WARD (G.). — Un cas de leucémie nodulaire. *The Brist. Journ. of Children's Diseases*, août 1912.
- WARD. — The infection theory of acute leukemia. *Brist. Journ. of Children's Diseases*, London, 1917.
- WARD. — A peculiar case of acute leukemia. *Clin. Journ. of London*, 1919.
- WEIL (P.-E.), et BLOCH (M.). — Précis de Pathologie médicale, tome V, 1926, Masson, éditeur.
- WEIL (P.-E.), WALL (Isch) et BERTRAND. — Leucémie aiguë avec tumeur mère médiastinale. *Bull. et Mém. Soc. méd. des Hôp.*, 21 février 1930.
- WEIL (P.-E.) et COSTE. — Leucémie et tuberculose. *Bull. et Mém. Soc. méd. des Hôp.*, juillet 1921.
- WEIL (P.-E.). — Sur les états hémorragiques terminant l'évolution des leucémies. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1926.
- WEIL (P.-E. et CLERC (A.). — Splénomégalie et myélémie. *Semaine médicale*, novembre 1902.
- WEILL. — *Lyon Médical*, 1906.

WEISS (J.). Relation entre le syndrome de Schultz (agranulocytose), les leucémies aiguës et les infections.
Wien. Arch. f. inn. Med., 1928.

